

アイファガン点眼液 0.1%

CTD 第2部 CTD の概要（サマリー）

2.5 臨床に関する概括評価

千寿製薬株式会社

2.5 臨床に関する概括評価

目次

2.5 臨床に関する概括評価	3
2.5.1 製品開発の根拠	3
2.5.1.1 緑内障の病態	3
2.5.1.2 緑内障の治療と問題点	5
2.5.1.3 本剤の開発を行った科学的背景	6
2.5.1.4 臨床開発計画及び規制当局からの助言	7
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価	14
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価	15
2.5.3.1 健康成人男子における薬物動態	15
2.5.3.2 原発開放隅角緑内障（広義）及び高眼圧症における薬物動態	16
2.5.3.3 心血管系及び呼吸器系疾患を有さない高齢者における心血管系及び呼吸器系に対する影響	16
2.5.4 有効性の概括評価	17
2.5.4.1 第 II 相試験（2-01 試験）における有効性評価	17
2.5.4.2 第 III 相比較試験（3-02 試験）における有効性評価	19
2.5.4.3 第 III 相比較試験（3-04 試験）における有効性評価	21
2.5.4.4 第 III 相長期投与試験（3-01 試験）における有効性評価	23
2.5.4.5 有効性の結論	30
2.5.5 安全性の概括評価	31
2.5.5.1 健康成人男子における安全性の評価	31
2.5.5.2 原発開放隅角緑内障（広義）及び高眼圧症における安全性の評価	31
2.5.5.3 心血管系及び呼吸器系疾患を有さない高齢者における安全性評価	33
2.5.5.4 本剤の QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用に関連する潜在的な可能性	34
2.5.5.5 同種同効薬で報告されている有害事象	35
2.5.5.6 非臨床試験で観察された毒性所見の臨床試験における発現	37
2.5.5.7 安全性の結論	38
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論	39
2.5.6.1 ベネフィット	39
2.5.6.2 リスク	39
2.5.6.3 考察及び結論	40
2.5.7 参考文献	41

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 緑内障の病態

緑内障は「視神経と視野に特徴的変化を有し、通常、眼圧を十分に下降させることにより視神経障害を改善若しくは抑制しうる眼の機能的構造的異常を特徴とする疾患」と定義されている¹⁾。緑内障は日本国内では40歳以上の5.0%が罹患していると推定され¹⁾²⁾³⁾、常に失明原因の上位を占めており、適切に治療されなければ失明に至る重篤な視機能障害をもたらす。

日本緑内障学会により作成された緑内障診療ガイドライン¹⁾において、緑内障は、眼圧上昇の原因を他に求めることのできない原発緑内障、他の眼疾患や全身疾患あるいは薬物使用が原因となって眼圧上昇が生じる続発緑内障、胎生期の隅角発育異常により眼圧上昇をきたす発達緑内障の3病型に分類されている(表 2.5.1.1-1)。

原発緑内障は原発開放隅角緑内障(広義)と原発閉塞隅角緑内障に大別されている。原発開放隅角緑内障(広義)とは、従来の原発開放隅角緑内障と正常眼圧緑内障を包括した疾患概念であり、慢性進行性の視神経症で、視神経乳頭と網膜神経線維層に形態的特徴(視神経乳頭辺縁部の菲薄化、網膜神経線維層欠損)を有し、他の疾患や先天異常を欠く病型とされている。この原発開放隅角緑内障(広義)の発症及び進行の危険性は、眼圧値の高さに応じて増加するが、視神経の眼圧に対する脆弱性には個体差があり、特定の眼圧値により原発開放隅角緑内障と正常眼圧緑内障を分離できないため、両者を包括した疾患概念として原発開放隅角緑内障(広義)とされている。しかし、原発開放隅角緑内障(広義)は臨床の場では、便宜的に高眼圧群として原発開放隅角緑内障、正常眼圧群として正常眼圧緑内障に区分されている。また、眼圧等房水動態の点では原発開放隅角緑内障と共通する特徴を有しながら、視神経の特徴的形態変化及び視野異常の存在を欠く病型を高眼圧症と呼ばれている。この高眼圧症は、原発開放隅角緑内障の前段階とする考え方がある一方、視神経の眼圧抵抗性の強い症例とする考え方がある。

2000年～2002年に行われた詳細な緑内障疫学調査である多治見スタディ¹⁾²⁾³⁾では、40歳以上の緑内障の有病率は推定5.0%であり、原発開放隅角緑内障(広義)で3.9%(高眼圧群の原発開放隅角緑内障の有病率:0.3%、正常眼圧緑内障の有病率:3.6%)、原発閉塞隅角緑内障で0.6%、続発緑内障で0.5%と、原発開放隅角緑内障(広義)が緑内障のほとんどを占めていることが明らかとなった。また、高眼圧症の有病率は0.8%であった。

表 2.5.1.1-1 緑内障の分類 (参考文献 1) より抜粋)

-
- I. 原発緑内障 primary glaucoma**
1. 原発開放隅角緑内障 (広義)
 - A. 原発開放隅角緑内障 primary open-angle glaucoma
 - B. 正常眼圧緑内障 normal-tension glaucoma, normal-pressure glaucoma
 2. 原発閉塞隅角緑内障 primary angle-closure glaucoma
 - A. 原発閉塞隅角緑内障
 - B. プラトー虹彩緑内障
 3. 混合型緑内障
- II. 続発緑内障 secondary glaucoma**
1. 続発開放隅角緑内障
 - A. 線維柱帯と前房の間に房水流出抵抗の主座のある続発開放隅角緑内障 secondary open-angle glaucoma : pretrabecular form
例：血管新生緑内障、虹彩異色虹彩毛様体炎による緑内障、前房内上皮増殖による緑内障、など
 - B. 線維柱帯に房水流出抵抗の主座のある続発開放隅角緑内障 secondary open-angle glaucoma : trabecular form
例：ステロイド緑内障、落屑緑内障、原発アミロイドーシスに伴う緑内障、ぶどう膜炎による緑内障、水晶体に起因する緑内障、外傷による緑内障、硝子体手術後の緑内障、ghost cell glaucoma、白内障手術後の緑内障、角膜移植後の緑内障、眼内異物による緑内障、眼内腫瘍による緑内障、Schwartz 症候群、色素緑内障、色素散布症候群、など
 - C. Schlemm 管より後方に房水流出抵抗の主座のある続発開放隅角緑内障 secondary open-angle glaucoma : posttrabecular form
例：眼球突出に伴う緑内障、上大静脈圧亢進による緑内障、など
 - D. 房水過分泌による続発開放隅角緑内障 secondary open-angle glaucoma : hypersecretory form
 2. 続発閉塞隅角緑内障
 - A. 瞳孔ブロックによる続発閉塞隅角緑内障 secondary angle-closure glaucoma : posterior form with pupillary block
例：膨隆水晶体による緑内障、小眼球症に伴う緑内障、虹彩後癒着による緑内障、水晶体脱臼による緑内障、前房内上皮増殖による緑内障、など
 - B. 水晶体より後方に存在する組織の前方移動による続発閉塞隅角緑内障 secondary angle-closure glaucoma : posterior form without pupillary block
例：悪性緑内障、網膜光凝固後の緑内障、強膜短縮術後の緑内障、眼内腫瘍による緑内障、後部強膜炎・原田病による緑内障、網膜中心静脈閉塞症による緑内障、眼内充填物質による緑内障、大量硝子体出血による緑内障、未熟児網膜症による緑内障、など
 - C. 瞳孔ブロックや水晶体虹彩隔膜の移動によらない隅角癒着による続発閉塞隅角緑内障 secondary angle-closure glaucoma : anterior form
例：前房消失あるいは浅前房後の緑内障、ぶどう膜炎による緑内障、角膜移植後の緑内障、血管新生緑内障、ICE 症候群、虹彩分離症に伴う緑内障、など
- III. 発達緑内障 developmental glaucoma**
1. 早発型発達緑内障
 2. 遅発型発達緑内障
 3. 他の先天異常を伴う発達緑内障
無虹彩症、Sturge-Weber 症候群、Axenfeld-Rieger 症候群、Peters' anomaly、Marfan 症候群、Weill-Marchesani 症候群、ホモシチン尿症、神経線維腫症、風疹症候群、Pierre Robin 症候群、第一次硝子体過形成遺残、先天小角膜、Lowe 症候群、Rubinstein-Taybi 症候群、Hallermann-Streiff 症候群、先天ぶどう膜外反、など
-

2.5.1.2 緑内障の治療と問題点

緑内障治療の目的は、患者の視機能を維持させることである。大規模なランダム化比較試験⁴⁾⁵⁾⁶⁾⁷⁾⁸⁾⁹⁾により緑内障の視野障害と眼圧下降療法の関連性が検討され、眼圧が1 mmHg低下すると視神経障害の進行のリスクが約10%減少すること、無治療時眼圧からの20%や30%の眼圧下降により視神経障害の進行が抑制されること等が明らかとなり、眼圧下降療法が緑内障の視野障害の進行を阻止しうることが証明された。その他近年では、視神経乳頭の血流改善や視神経保護等を目的とした新しい治療も試みられているものの、一定の評価を得るまでには至っていない。

緑内障診療ガイドライン¹⁾では、緑内障に対するエビデンスに基づいた唯一確実な治療法は眼圧を下降させることとされ、原発開放隅角緑内障（広義）の治療は眼圧を下降させる薬物による治療が第一選択に定められている。更に薬物治療（図 2.5.1.2-1）において、「薬剤の効果が無い場合、効果が不十分な場合、あるいは薬剤耐性が生じた場合は、まず薬剤の追加ではなく薬剤の変更を行い単剤治療をめざす」とされ、単剤での治療が推奨されている。単剤治療での効果が不十分なときには多剤での併用治療を行い、その際は「同じ薬理作用の薬剤は併用すべきでない」とされている。

日本国内で使用できる緑内障治療薬としては、房水産生を抑制する交感神経β受容体遮断薬（以下、β遮断薬）や炭酸脱水酵素阻害薬、conventional outflow を促進する副交感神経作動薬、uveoscleral outflow を促進するプロスタグランジン関連薬や交感神経α₁受容体遮断薬等がある。

このうち最も効果が強い緑内障治療薬はラタノプロスト点眼剤を代表とするプロスタグランジン関連薬であり、第一選択薬として広く使用されている。プロスタグランジン関連薬は強力な眼圧下降効果を有しているが、結膜充血、睫毛の伸長、眼瞼や虹彩の色素沈着等の美容上の副作用が発現することから、それらを嫌う患者に対して使用が制限されることがある¹⁰⁾¹¹⁾。また、ラタノプロスト点眼剤のノンレスポonderが10~40%存在することが報告¹²⁾¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁶⁾されており、プロスタグランジン関連薬がすべての患者に有効な治療薬とはなっていない。

チモロールマレイン酸塩点眼剤（以下、チモロール点眼剤）を代表とするβ遮断薬も第一選択薬として使用されている。その効果はプロスタグランジン関連薬よりも劣るが、プロスタグランジン関連薬に特有の眼瞼色素沈着等の副作用を嫌う患者やプロスタグランジン関連薬に対するノンレスポonderに対して、第一選択的に使用されることが多い。また、プロスタグランジン関連薬で効果が不十分な患者に併用されることが多い。しかし、チモロール点眼剤は、使用しているうちに効果が減弱するlong-term driftや角膜上皮障害が高頻度で発現すること¹⁷⁾¹⁸⁾¹⁹⁾²⁰⁾、気管支喘息、気管支痙攣、重篤な慢性閉塞性肺疾患、コントロール不十分な心不全、洞性徐脈、房室ブロック（II度、III度）、心原性ショックのある患者に禁忌であることから²¹⁾、有効性及び安全性の面においていくつかの問題点がある。

炭酸脱水酵素阻害薬は、重篤な腎障害の患者に禁忌であること、角膜内皮障害を有する患者における角膜症の発症リスクが懸念されていること、眼刺激や霧視等が特徴的な副作用として発現すること等の問題がある²²⁾²³⁾²⁴⁾²⁵⁾。

緑内障診療ガイドライン¹⁾では単剤での治療が推奨されているが、現状では目標眼圧に達していない等の理由により、患者の約30~75%が2剤以上、約5~30%が3剤以上併用されており²⁶⁾²⁷⁾²⁸⁾²⁹⁾³⁰⁾、単剤治療では不十分な患者も多くみられている。

また、近年では数種類の配合剤が販売されているが、いずれも既存薬の配合であるため作用機序としての新規性に乏しく、また添付文書の使用上の注意に原則として単剤での治療を優先する

2.5 臨床に関する概括評価

ことと記載されており³¹⁾³²⁾³³⁾、一定の評価を得るまでには至っていない。

以上のように、緑内障の治療では眼圧を下降させる薬物療法が欠かせないものの、既存薬にはそれぞれに問題点があり、患者によっては既存薬だけでは十分と言えない。このような背景から、より強力な眼圧下降効果を有する薬剤や新規の作用機序を有する薬剤の開発が望まれている。

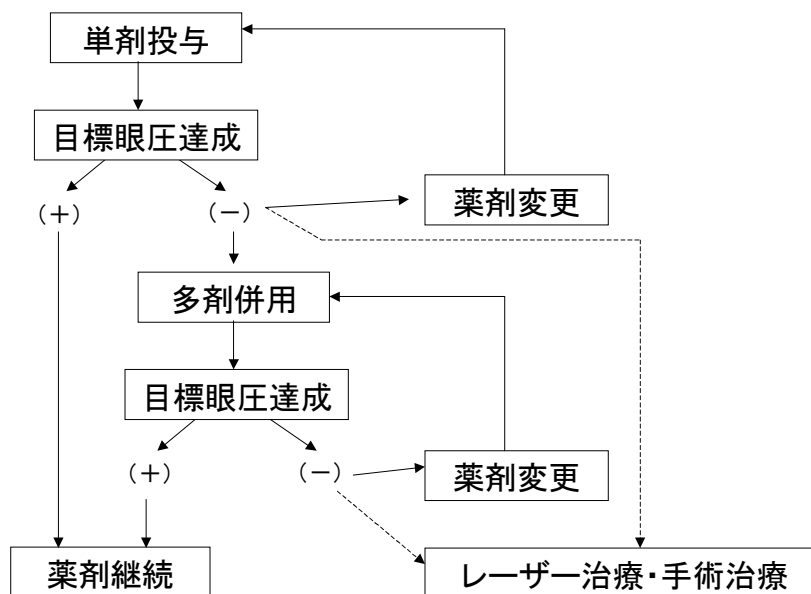


図 2.5.1.2-1 原発開放隅角緑内障（広義）の薬物治療
(参考文献1)より抜粋)

2.5.1.3 本剤の開発を行った科学的背景

ブリモニジン酒石酸塩は、米国アラガン社において開発された眼圧下降薬であり、 α_2 アドレナリン受容体に高い選択性を示し、そのサブタイプの中でも特に α_{2A} アドレナリン受容体に対する選択性が高い薬剤である。

正常眼圧ウサギを用いた薬理試験において、ブリモニジン酒石酸塩は単回点眼により用量依存的な眼圧下降効果を示した。また、反復点眼により、投与期間中安定した眼圧下降効果を示した。更に、眼圧下降機序を解明することを目的とし、ウサギを用いて房水動態に及ぼす影響について検討した結果、ブリモニジン酒石酸塩は房水産生を抑制することが明らかとなった。また、ぶどう膜強膜流出路を介した房水排出を促進することも報告された³⁴⁾。また、ブリモニジン酒石酸塩が緑内障視神経障害の本態である網膜神経節細胞死を抑制することも、ラット視神経挫滅モデルで示された。一方、ウサギあるいはサルを用いた点眼投与毒性試験において、鎮静、血漿中グルコースの上昇及び縮瞳が認められたが、いずれも一過性の変化であったことから臨床試験開始に際して問題となるものではなかった。以上のように、ブリモニジン酒石酸塩は、新規の作用機序を有する緑内障治療薬となる可能性が示唆された。

ブリモニジン酒石酸塩は当初、ベンザルコニウム塩化物を保存剤として使用した0.2%ブリモニジン酒石酸塩点眼剤として開発された。1日2回点眼と1日3回点眼を比較した第II相試験

2.5 臨床に関する概括評価

(A342-119-7831 試験：CTD 2.7.6.9) 及び第 III 相長期試験 (A342-103-7831 試験：CTD 2.7.6.10、A342-104-7831 試験：CTD 2.7.6.11) の結果、アラガン社は 1 日 2 回点眼が至適用法であると判断した。しかし、第 II 相試験において、0 時間値 (トラフ値) は点眼回数によらず同様であり、1 日 3 回点眼では 9 及び 11 時間値 (2 回目の点眼 2 及び 4 時間後) で 1 日 2 回点眼と比較して低値を示したことから、FDA は 1 日 3 回点眼の方が緑内障患者にとってメリットがあると判断し、米国では 1 日 3 回の用法で 1996 年に「開放隅角緑内障又は高眼圧症」を適応症として承認された。なお、EU 各国では米国と同じ臨床パッケージで申請され、1 日 2 回の用法で承認された。

更に、米国アラガン社は、眼局所の副作用の軽減を目的として、保存剤をベンザルコニウム塩化物から亜塩素酸ナトリウム (Purite[®]) に変更するとともに、点眼剤の pH を中性へと変更することによってブリモニジンの眼内移行性を向上させた、0.15%ブリモニジン酒石酸塩-Purite 点眼剤を開発した。0.15%ブリモニジン酒石酸塩-Purite 点眼剤はアルファガン[®]0.2%と同程度の有効性と優れた安全性を有することが臨床試験で示され (190342-007 試験：CTD 2.7.6.16、190342-008 試験：CTD 2.7.6.17)、2001 年に米国にてアルファガン[®]P 0.15%として承認された (1 日 3 回点眼)。更に、pH を上げることによってブリモニジンの眼内移行性を向上させた、0.1%ブリモニジン酒石酸塩-Purite 点眼剤が開発された。0.1%ブリモニジン酒石酸塩-Purite 点眼剤はアルファガン[®]P 0.15%と同程度の有効性及び安全性が確認されたことから (190342-021 試験：CTD 2.7.6.19)、2005 年に米国にてアルファガン[®]P 0.1%として承認された (1 日 3 回点眼)。これまでに、これらの 3 製剤は米国を初めとする約 70 の国と地域で承認・販売されている。更に、欧米では 0.2%ブリモニジン酒石酸塩点眼剤及び 0.5%チモロール点眼剤の配合剤 (Combigan[®]、以下、コンビガン) が承認・販売されている。

「2.5.1.2 緑内障の治療と問題点」で記載したように、国内で様々な緑内障治療薬が使用可能であるが、それぞれに問題点もあり、患者によっては既存薬だけでは十分な薬物治療が不可能な場合があることから、新たな治療の選択肢を提供することを目的に、日本におけるブリモニジン酒石酸塩点眼剤 (以下、本文中はブリモニジン点眼剤、図表中はブリモニジン) の開発の権利を米国アラガン社から 2004 年に取得し、アルファガン[®]P 0.15%製剤と同一処方であるブリモニジン酒石酸塩-Purite 点眼剤 (以下、本文中はブリモニジン-Purite 点眼剤、図表中はブリモニジン-P) の開発を開始した。また、米国第 II 相試験 (A342-119-7831 試験：CTD 2.7.6.9、190342-005 試験：CTD 2.7.6.15) の結果より、0.2%ブリモニジン点眼剤の 1 日 2 回点眼と 1 日 3 回点眼の眼圧変化値に差がなかったこと、0.1%及び 0.2%ブリモニジン-Purite 点眼剤の 1 日 2 回点眼でプラセボに比べ、ほぼすべての観察時点で統計学的に有意な眼圧下降効果が確認されていたことから、国内では 1 日 2 回点眼の開発を行った。

2.5.1.4 臨床開発計画及び規制当局からの助言

2.5.1.4.1 実施した臨床試験 (国内試験)

第 I 相試験 (1-01 試験) では、健康成人男子を対象として単回点眼時及び反復点眼時の安全性を検討した。第 II 相試験 (2-01 試験) では、原発開放隅角緑内障 (広義) 及び高眼圧症を対象としてブリモニジン-Purite 点眼剤の臨床至適濃度を 4 週間継続点眼した時の眼圧下降効果及び安全性から検討した。第 III 相比較試験 (3-02 試験、3-04 試験) では、ブリモニジン-Purite 点眼剤の臨床的位置付けを明確にするために、原発開放隅角緑内障 (広義) 及び高眼圧症を対象として、0.5%チモロール点眼剤を対照に 4 週間点眼した時の眼圧下降効果及び安全性について、また原発開放

2.5 臨床に関する概括評価

隅角緑内障（広義）及び高眼圧症を対象として、プラセボを対照にプロスタグランジン関連薬併用での4週間点眼した時の眼圧下降効果及び安全性について比較検討した。第III相長期投与試験（3-01試験）では、原発開放隅角緑内障（広義）及び高眼圧症を対象として、ブリモニジン-Purite点眼剤を単剤及びプロスタグランジン併用にて52週間点眼したときの長期安全性及び有効性を検討した。また、臨床薬理試験（3-03試験）では、心血管系及び呼吸器疾患を有さない高齢者を対象として、呼吸器系及び心血管系に対する影響を、0.5%チモロール点眼剤を対照として比較検討した。

ブリモニジン-Purite点眼剤の承認申請における臨床データパッケージ（評価資料）は、健康成人男子を対象とした1試験（1-01試験）のデータ、心血管系及び呼吸器疾患を有さない高齢者を対象とした1試験（3-03試験）のデータ、原発開放隅角緑内障（広義）及び高眼圧症を対象とした4試験（2-01試験、3-01試験、3-02試験、3-04試験）のデータで構成した。

2.5.1.4.2 海外臨床試験一覧（参考資料）

海外で既に承認されている0.2%ブリモニジン点眼剤、0.15%ブリモニジン-Purite点眼剤、0.1%ブリモニジン-Purite点眼剤（pH7.7）及びコンビガンの承認申請時に用いられた臨床試験の一覧を表2.5.1.4-1に示した。このうち、国内承認申請における評価資料の参考となる海外試験データをCTD2.7.6に加えた（参考資料）。0.2%ブリモニジン点眼剤は、薬物動態試験（A342-106-7831、A342-120-8042）、用量を検討した第II相試験（A342-110-7831）、用法を検討した第II相試験（A342-119-7831）、心肺機能に対する影響を検討した第I相試験（A342-115-7831）、第III相検証試験（A342-103-7831、A342-104-7831）、第III相検証試験の延長試験（A342-124-7831）、小児緑内障患者を対象とした第III相試験（190342-015）を、0.15%ブリモニジン-Purite点眼剤は、国内申請濃度を含む薬物動態試験（190342-006）、用法・用量を検討した第II相試験（190342-004、190342-005）、第III相検証試験（190342-007、190342-008、190342-017）を、0.1%ブリモニジン-Purite点眼剤（pH7.7）は、第III相検証試験（190342-021、190342-022）を、コンビガンは第III相検証試験（190342-012T、190342-013T、190342-019T、190342-506T）を参考資料として採択した。

表 2.5.1.4-1 海外での承認申請に用いられた臨床試験一覧

試験区分 (試験番号)	試験の種類	対象	例数	薬剤群	用法	投与 期間	実施国	採否 ¹
0.2%ブリモニジン点眼剤								
薬物動態試験 (A342-105-8042)	1施設 非対照 非盲検試験	健康成人	4例	0.5%ブリモニジン	1日1回	1日	米国	不採用
薬物動態試験 (A342-106-7831)	非対照試験	健康成人 (21-40歳)	16例	0.2%ブリモニジン	1日2回	10日	米国	採用
		健康成人 (65歳以上)			1日1回	1日		
薬物動態試験 (A342-120-8042)	1施設 無作為化 二重盲検 クロスオーバー 試験	健康成人	24例	0.08%ブリモニジン	1日1回	1日	米国	採用
				0.2%ブリモニジン				
				0.5%ブリモニジン				

1：国内承認申請のための参考資料としての採否

2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.1.4 1 海外での承認申請に用いられた臨床試験一覧（つづき）

試験区分 (試験番号)	試験の種類	対象	例数	薬剤群	用法	投与 期間	実施国	採否 ¹
0.2%プリモニジン点眼剤								
第 I 相試験 (S342-101-7829)	無作為化 二重盲検 並行群間 試験	健康成人	45 例	0.08%プリモニジン	1 日 2 回	4 日	米国	不採用
				0.2%プリモニジン				
				プラセボ				
第 I 相試験 (S342-107-7831)	無作為化 二重盲検 並行群間 試験	健康成人	50 例	0.08%プリモニジン	1 日 2 回	4 日	米国	不採用
				0.2%プリモニジン				
				プラセボ				
第 I 相試験 (S342-108-8042)	無作為化 二重盲検 並行群間 試験	健康成人	46 例	0.5%プリモニジン	1 日 2 回	4 日	米国	不採用
				プラセボ				
第 I 相試験 (A342-111-8177)	無作為化 二重盲検 並行群間 試験	健康成人	46 例	0.35%プリモニジン	1 日 2 回	4 日	米国	不採用
				プラセボ				
第 II 相試験 (S342-109-7829)	1 施設 無作為化 二重盲検 並行群間 試験	開放隅角 緑内障 及び 高眼圧症	13 例	0.02%プリモニジン	1 日 2 回	3 日	米国	不採用
				0.08%プリモニジン				
				プラセボ				
第 II 相試験 (A342-110-7831)	多施設 無作為化 二重盲検 並行群間 試験	開放隅角 緑内障 及び 高眼圧症	194 例	0.08%プリモニジン	1 日 2 回	1 ヶ月	米国	採用
				0.2%プリモニジン				
				0.5%プリモニジン				
				プラセボ				
第 II 相試験 (A342-116-8042)	1 施設 無作為化 二重盲検 並行群間 試験	開放隅角 緑内障 及び 高眼圧症	105 例	0.5%プリモニジン	1 日 2 回	1 週	米国	不採用
第 II 相試験 (A342-119-7831)	多施設 無作為化 二重盲検 並行群間 比較試験	開放隅角 緑内障 及び 高眼圧症	101 例	0.2%プリモニジン	1 日 2 回 1 日 3 回	12 週	米国	採用
第 I 相試験 (A342-115-7831)	1 施設 無作為化 二重盲検 クロスオー バー 試験	健康成人	24 例	0.2%プリモニジン	1 日 1 回	1 日	米国	採用
				0.25%ベタキソロール				
				0.5%チモロール				
				プラセボ				
第 III 相試験 (A342-103-7831)	多施設 無作為化 二重盲検 並行群間 比較試験	開放隅角 緑内障 及び 高眼圧症	443 例	0.2%プリモニジン	1 日 2 回	1 年	米国 イスラエル	採用
				0.5%チモロール				
第 III 相試験 (A342-104-7831)	多施設 不均等 無作為化 二重盲検 並行群間 比較試験	開放隅角 緑内障 及び 高眼圧症	483 例	0.2%プリモニジン 0.5%チモロール	1 日 2 回	1 年	米国 カナダ オーストラリア イスラエル	採用

1：国内承認申請のための参考資料としての採否

2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.1.4 1 海外での承認申請に用いられた臨床試験一覧（つづき）

試験区分 (試験番号)	試験の種類	対象	例数	薬剤群	用法	投与 期間	実施国	採否 ¹
0.2%プリモニジン点眼剤								
第 III 相試験 (A342-124-7831)	多施設 無作為化 二重盲検 並行群間 比較試験	開放隅角 緑内障 及び 高眼圧症	94 例	0.2%プリモニジン	1 日 2 回	2~3 年	米国 イスラエル	採用
				0.5%チモロール				
第 III 相試験 (190342-015)	多施設 無作為化 二重盲検 並行群間 比較試験	緑内障 (小児)	76 例	0.2%プリモニジン	1 日 3 回	3 ヶ月	米国 ブラジル インド イスラエル メキシコ シンガポール	採用
				2%ドルゾラミド				
				(β 遮断剤に追加)				
第 III 相試験 (A342-611-7831)	多施設 不均等 無作為化 二重盲検 並行群間 比較試験	開放隅角 緑内障 及び 高眼圧症	180 例	0.2%プリモニジン	1 日 2 回	8 ヶ月	フランス イギリス ドイツ	不採用
				0.1%ジピペフリン				
				(β 遮断剤に追加)				
0.15%プリモニジン-Purite 点眼剤								
第 I 相試験 (190342-006)	1 施設 無作為化 二重盲検 並行群間 比較試験	健康成人	39 例	0.1%プリモニジン -Purite (pH 7.4)	1 日 3 回	28 日	米国	採用
				0.2%プリモニジン -Purite ()				
				プラセボ				
第 II 相試験 (190342-004)	多施設 無作為化 単盲検 並行群間 比較試験	緑内障 及び 高眼圧症	103 例	0.1%プリモニジン -Purite (pH 7.4)	1 日 3 回	28 日	米国	採用
				0.2%プリモニジン -Purite ()				
				0.2%プリモニジン				
				プラセボ				
第 II 相試験 (190342-005)	多施設 無作為化 単盲検 並行群間 比較試験	緑内障 及び 高眼圧症	122 例	0.1%プリモニジン -Purite (pH 7.4)	1 日 2 回	28 日	米国	採用
				0.2%プリモニジン -Purite ()				
				プラセボ				
				0.5%チモロール				
第 III 相試験 (190342-007)	多施設 無作為化 二重盲検 並行群間 比較試験	緑内障 及び 高眼圧症	593 例	0.15%プリモニジン -Purite (pH 7.2)	1 日 3 回	1 年	米国	採用
				0.2%プリモニジン -Purite ()				
				0.2%プリモニジン				
第 III 相試験 (190342-008)	多施設 無作為化 二重盲検 並行群間 比較試験	緑内障 及び 高眼圧症	554 例	0.15%プリモニジン -Purite (pH 7.2)	1 日 3 回	1 年	米国	採用
				0.2%プリモニジン -Purite ()				
				0.2%プリモニジン				
第 III 相試験 (190342-017)	多施設 無作為化 二重盲検 並行群間 比較試験 (切替)	緑内障 及び 高眼圧症	407 例	0.15%プリモニジン -Purite (pH 7.2)	1 日 2 回	3 ヶ月	米国	採用
				0.2%プリモニジン				

1: 国内承認申請のための参考資料としての採否

2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.1.4 1 海外での承認申請に用いられた臨床試験一覧（つづき）

試験区分 (試験番号)	試験の種類	対象	例数	薬剤群	用法	投与 期間	実施国	採否 ¹
0.1%プリモニジン-Purite 点眼剤 (pH 7.7)								
第Ⅲ相試験 (190342-021)	多施設 無作為化 二重盲検 並行群間 比較試験	緑内障 及び 高眼圧症	433 例	0.1%プリモニジン -Purite (pH 7.7)	1 日 3 回	1 年	米国	採用
				0.2%プリモニジン				
第Ⅲ相試験 (190342-022)	多施設 無作為化 二重盲検 並行群間 比較試験 (切替)	緑内障 及び 高眼圧症	207 例	0.15%プリモニジン -Purite (pH 7.2)	1 日 2 回	1 年	米国	採用
				0.1%プリモニジン -Purite (pH 7.7)				
コンビガン								
第Ⅱ相試験 (190342-011T)	多施設 無作為化 単盲検 並行群間 比較試験	緑内障 及び 高眼圧症	73 例	コンビガン	1 日 2 回	7 日	米国	不採用
				0.5%チモロール				
				0.2%プリモニジン	1 日 3 回			
第Ⅲ相試験 (190342-012T)	多施設 無作為化 二重盲検 並行群間 比較試験	緑内障 及び 高眼圧症	573 例	コンビガン	1 日 2 回	1 年	米国	採用
				0.5%チモロール				
				0.2%プリモニジン	1 日 3 回			
第Ⅲ相試験 (190342-013T)	多施設 無作為化 二重盲検 並行群間 比較試験	緑内障 及び 高眼圧症	586 例	コンビガン	1 日 2 回	1 年	米国	採用
				0.5%チモロール				
				0.2%プリモニジン	1 日 3 回			
薬物動態試験 (190342-016T)	一施設 無作為化 二重盲検 クロスオーバ 試験	健康成人	18 例	コンビガン	1 日 2 回	7 日	米国	不採用
				0.5%チモロール				
				0.2%プリモニジン	1 日 2 回			
第Ⅲ相試験 (190342-019T)	多施設 無作為化 二重盲検 並行群間 比較試験	緑内障 及び 高眼圧症	432 例	コンビガン	1 日 2 回	4 週	米国	採用
				0.2%プリモニジン	1 日 3 回			
				0.2%プリモニジン・ 0.5%チモロール併用	1 日 3 回 1 日 2 回			
第Ⅲ相試験 (190342-023T)	多施設 無作為化 二重盲検 並行群間 比較試験	健康成人	452 例	コンビガン	1 日 2 回	10 日	米国	不採用
				0.2%プリモニジン・ 0.5%チモロール併用	1 日 3 回 1 日 2 回			
第Ⅲ相試験 (190342-024T)	多施設 無作為化 二重盲検 並行群間 比較試験	緑内障 及び 高眼圧症	604 例	コンビガン	1 日 2 回	10 日	米国	不採用
				0.2%プリモニジン・ 0.5%チモロール併用	1 日 3 回 1 日 2 回			
第Ⅲ相試験 (190342-506T)	多施設 無作為化 二重盲検 並行群間 比較試験 (切替)	緑内障 及び 高眼圧症	589 例	コンビガン	1 日 2 回	12 週	フランス ドイツ ギリシャ ハンガリー イタリア ルーマニア 南アフリカ イギリス	採用
				0.2%プリモニジン				
				0.5%チモロール				

1: 国内承認申請のための参考資料としての採否

2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.1.4.1 海外での承認申請に用いられた臨床試験一覧（つづき）

試験区分 (試験番号)	試験の種類	対象	例数	薬剤群	用法	投与 期間	実施国	採否 ¹
コンビガン								
第Ⅲ相試験 (190342-507T)	多施設 無作為化 二重盲検 並行群間 比較試験 (切替)	緑内障 及び 高眼圧症	371 例	コンビガン	1 日 2 回	12 週	ベルギー エジプト オランダ ルーマニア スペイン スウェーデン トルコ	不採用
				0.2%プリモニジン・ 0.5%チモロール併用				

1：国内承認申請のための参考資料としての採否

プリモニジン：プリモニジン酒石酸塩点眼剤、ベタキソロール：ベタキソロール塩酸塩懸濁点眼剤、チモロール：チモロールマ
レイン酸塩点眼剤、ドルゾラミド：ドルゾラミド塩酸塩点眼剤、ジビペフリン：ジビペフリン塩酸塩点眼剤、プリモニジン-Purite：
プリモニジン酒石酸塩-Purite 点眼剤、コンビガン：プリモニジン及びチモロールの配合剤

2.5.1.4.3 治験相談

プリモニジン-Purite 点眼剤の日本国内での臨床開発に関してこれまで 3 回の治験相談を実施し
て、医薬品医療機器総合機構から助言を得、プリモニジン-Purite 点眼剤の [] の
参考とした。治験相談の内訳は、 [] 相談（平成 [] 年 [] 月
[] 日実施）、 [] 相談（平成 [] 年 [] 月 [] 日実施）及び [] 相談（平成 []
年 [] 月 [] 日実施）である。

2.5.1.4.3.1 [] 相談（平成 [] 年 [] 月 [] 日 薬機審長発第 [] 号）

[] にあたり、平成 [] 年 [] 月 [] 日に医薬品医療機器総合機構と、 []
 []、 [] 及び
 []、 [] 及び [] について
治験相談（相談区分： [] 相談、受付番号# []）を行った。

その結果 []
 []
 [] との見解を得た。

[] については、 []
 []
 []
 [] との助言を得た。また、 []
 [] との見解を得た。

[] については、 [] と
の見解を得た。

[] については、 []
 []
 [] との助言を得た。また、 []
 [] との見解を得た。

以上の相談結果を受けて、 [] を立案した。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

ブリモニジン-Purite 点眼剤の点眼後の体内動態を検討することを目的の一つとして、健康成人男子を対象とした第 I 相試験（1-01 試験）において単回点眼及び 7 日間連続点眼後の血漿中ブリモニジン濃度の測定を行った。

第 II 相以降の臨床試験では、血漿中ブリモニジン濃度の測定は実施しなかった。

また、ブリモニジン-Purite 点眼剤の心肺機能に対する影響を検討することを目的として、心血管系及び呼吸器系疾患を有さない高齢者を対象とした臨床薬理試験（3-03 試験）を実施した。

2.5.3.1 健康成人男子における薬物動態

第 I 相試験（1-01 試験）において、健康成人男子に 0.15%又は 0.2%ブリモニジン-Purite 点眼剤を 1 日 2 回あるいは 3 回継続点眼したときの血漿中の薬物濃度を測定し、ブリモニジンの薬物動態について検討した。

その結果、0.15%及び 0.2%ブリモニジン-Purite 点眼剤が投与された被験者の血漿中にブリモニジンが検出された。投与期間を通じた各被験者の C_{max} の分布は、1 日 2 回点眼の 0.15%ブリモニジン-Purite 点眼剤で 28.7~57.1 pg/mL、0.2%ブリモニジン-Purite 点眼剤で 28.9~63.9 pg/mL、1 日 3 回点眼の 0.15%ブリモニジン-Purite 点眼剤で 29.1~75.7 pg/mL、0.2%ブリモニジン-Purite 点眼剤で 43.8~80.2 pg/mL の範囲であった（表 2.5.3.1-1、表 2.5.3.1-2）。一方、プラセボでは、すべての被験者及び測定時点で定量限界未満であった（20■■年■■月~20■■年■■月）。

表 2.5.3.1-1 薬剤群別薬物動態パラメータ（1 日 2 回点眼）

パラメータ (単位)		T_{max} (h)	C_{max} (pg/mL)	$AUC_{(0-t)}$ (pg·h/mL)	$T_{1/2}$ (h)	$AUC_{(0-\infty)}$ (pg·h/mL)
薬剤・観察時期						
0.15% ブリモニジン-P	1 日目	1.1±0.5 (n=6)	35.62±15.26 (n=6)	140.88±75.48 (n=6)	3.03±1.70 (n=5)	192.11±49.36 (n=5)
	7 日目	1.1±1.4 (n=6)	38.57±11.22 (n=6)	115.73±41.08 (n=6)	2.71±0.79 (n=5)	170.27±66.46 (n=5)
0.2% ブリモニジン-P	1 日目	1.7±0.5 (n=6)	35.22±11.61 (n=6)	142.19±81.16 (n=6)	1.73±0.23 (n=3)	189.73±98.61 (n=3)
	7 日目	0.6±0.2 (n=6)	44.25±14.94 (n=6)	129.65±48.43 (n=6)	2.54±0.97 (n=6)	171.61±49.26 (n=6)

平均値±標準偏差

2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.3.1-2 薬剤群別薬物動態パラメータ（1日3回点眼）

パラメータ (単位)		T_{max} (h)	C_{max} (pg/mL)	AUC _(0-t) (pg·h/mL)	$T_{1/2}$ (h)	AUC _(0-∞) (pg·h/mL)
薬剤・観察時期						
0.15% ブリモニジン-P	1日目	1.5±0.5 (n=6)	31.18±13.36 (n=6)	118.46±54.22 (n=6)	1.75±0.60 (n=6)	133.42±59.17 (n=6)
	7日目	0.8±0.6 (n=6)	48.70±16.38 (n=6)	161.93±78.05 (n=6)	2.45±0.85 (n=6)	195.79±87.18 (n=6)
0.2% ブリモニジン-P	1日目	1.3±0.6 (n=6)	52.95±11.43 (n=6)	208.60±50.18 (n=6)	2.89±2.32 (n=6)	293.58±137.07 (n=6)
	7日目	0.6±0.2 (n=6)	66.38±13.46 (n=6)	246.48±67.70 (n=6)	2.84±1.52 (n=6)	274.34±76.83 (n=6)

平均値±標準偏差

2.5.3.2 原発開放隅角緑内障（広義）及び高眼圧症における薬物動態

該当なし。

2.5.3.3 心血管系及び呼吸器系疾患を有さない高齢者における心血管系及び呼吸器系に対する影響

第 III 相試験（3-03 試験）において、心血管系、呼吸器系疾患を有さない高齢者に 0.1%ブリモニジン-Purite 点眼剤を 1 日 2 回、4 週間継続点眼したときの心血管系及び呼吸器系に対する影響を、0.5%チモロール点眼剤を対照として検討した。

その結果、呼吸機能検査の薬剤群間の比較では、チモロール点眼剤はブリモニジン-Purite 点眼剤と比較して FEV_{1.0}、FEV_{1.0%}、 \dot{V}_{50} が統計学的に有意に低下した。

また、心血管系の副作用として徐脈がブリモニジン-Purite 点眼剤に 3 例（6.0%）5 件認められたのに対して、チモロール点眼剤では 12 例（24.0%）29 件認められ、頻脈がブリモニジン-Purite 点眼剤で 1 例（2.0%）1 件認められた。副作用と判定された血圧低下はブリモニジン-Purite 点眼剤及びチモロール点眼剤で、それぞれ 3 例（6.0%）3 件及び 1 例（2.0%）1 件認められた。血圧については、収縮期血圧はブリモニジン-Purite 点眼剤で 111.23～121.19 mmHg、チモロール点眼剤で 117.17～124.70 mmHg の範囲で推移し、1 時間値及び 2 時間値においてチモロール点眼剤と比較してブリモニジン-Purite 点眼剤で統計学的に有意に低下した（ $P \leq 0.023$ ）。しかし、拡張期血圧はブリモニジン-Purite 点眼剤で 65.71～69.98 mmHg、チモロール点眼剤で 67.76～71.04 mmHg の範囲で推移し、ほとんどの観察時点で薬剤群間に差は認められなかった。また脈拍については、ブリモニジン-Purite 点眼剤で 60.55～70.79 回/分、チモロール点眼剤で 56.17～70.28 回/分の範囲で推移し、ほとんどの観察時点でチモロール点眼剤はブリモニジン-Purite 点眼剤と比較して統計学的に有意に低下した。12 誘導心電図検査では、いずれの薬剤群でも臨床上問題となるような変動はみられなかった（20 年 月～20 年 月）。

2.5.4 有効性の概括評価

有効性の評価は、原発開放隅角緑内障（広義）及び高眼圧症を対象とした第 II 相試験（2-01 試験）、0.5%チモロール点眼剤を対照とした第 III 相比較試験（3-02 試験）、プロスタグランジン関連薬併用時におけるプラセボを対照とした第 III 相比較試験（3-04 試験）及び 52 週間の第 III 相長期投与試験（3-01 試験）の 4 試験の成績に基づいて行った。

2.5.4.1 第 II 相試験（2-01 試験）における有効性評価

原発開放隅角緑内障（広義）及び高眼圧症を対象として、0.1%、0.15%ブリモニジン-Purite 点眼剤又はプラセボを 1 日 2 回、4 週間継続点眼した時の眼圧下降効果及び安全性からブリモニジン-Purite 点眼剤の臨床至適濃度を検討した。

0.1%及び 0.15%ブリモニジン-Purite 点眼剤の眼圧変化値（0 時間値、2 時間値）は、プラセボと比べて統計学的に有意に大きかったことから、1 日 2 回投与で十分な眼圧下降効果が得られると考えられた。また、0.1%ブリモニジン-Purite 点眼剤と 0.15%ブリモニジン-Purite 点眼剤の眼圧下降効果に違いはみられなかった（表 2.5.4.1-1、表 2.5.4.1-2、図 2.5.4.1-1）。

表 2.5.4.1-1 眼圧変化値（0 時間値、2 時間値）の推移（PPS）

観察時点		0.1%ブリモニジン-P		0.15%ブリモニジン-P		プラセボ	
		例数	平均値±標準偏差	例数	平均値±標準偏差	例数	平均値±標準偏差
2 週間後	0 時間	43	-3.1±1.8	43	-3.3±2.3	41	-1.5±1.9
	2 時間	43	-4.7±2.5	43	-4.8±2.3	41	-2.2±2.3
4 週間後	0 時間	43	-3.7±2.0	43	-3.4±2.2	42	-2.3±2.2
	2 時間	43	-5.1±2.5	43	-4.9±2.0	42	-2.3±2.4

単位：mmHg

表 2.5.4.1-2 治療期終了時の眼圧変化値（0 時間値、2 時間値）Dunnnett の多重比較（PPS）

観察時点	薬剤	平均値±標準偏差		差の平均値 [プラセボ-ブリモニジン-P]	検定結果	
		プラセボ	ブリモニジン-P			
治療期 終了時	0 時間	プラセボ vs 0.1%	-2.3±2.2	-3.7±2.0	-1.4	P=0.0055 *
		プラセボ vs 0.15%		-3.4±2.2	-1.2	P=0.0230 *
	2 時間	プラセボ vs 0.1%	-2.3±2.4	-5.1±2.5	-2.9	P<0.0001 *
		プラセボ vs 0.15%		-4.9±2.0	-2.7	P<0.0001 *

単位：mmHg

*：P<0.05

2.5 臨床に関する概括評価

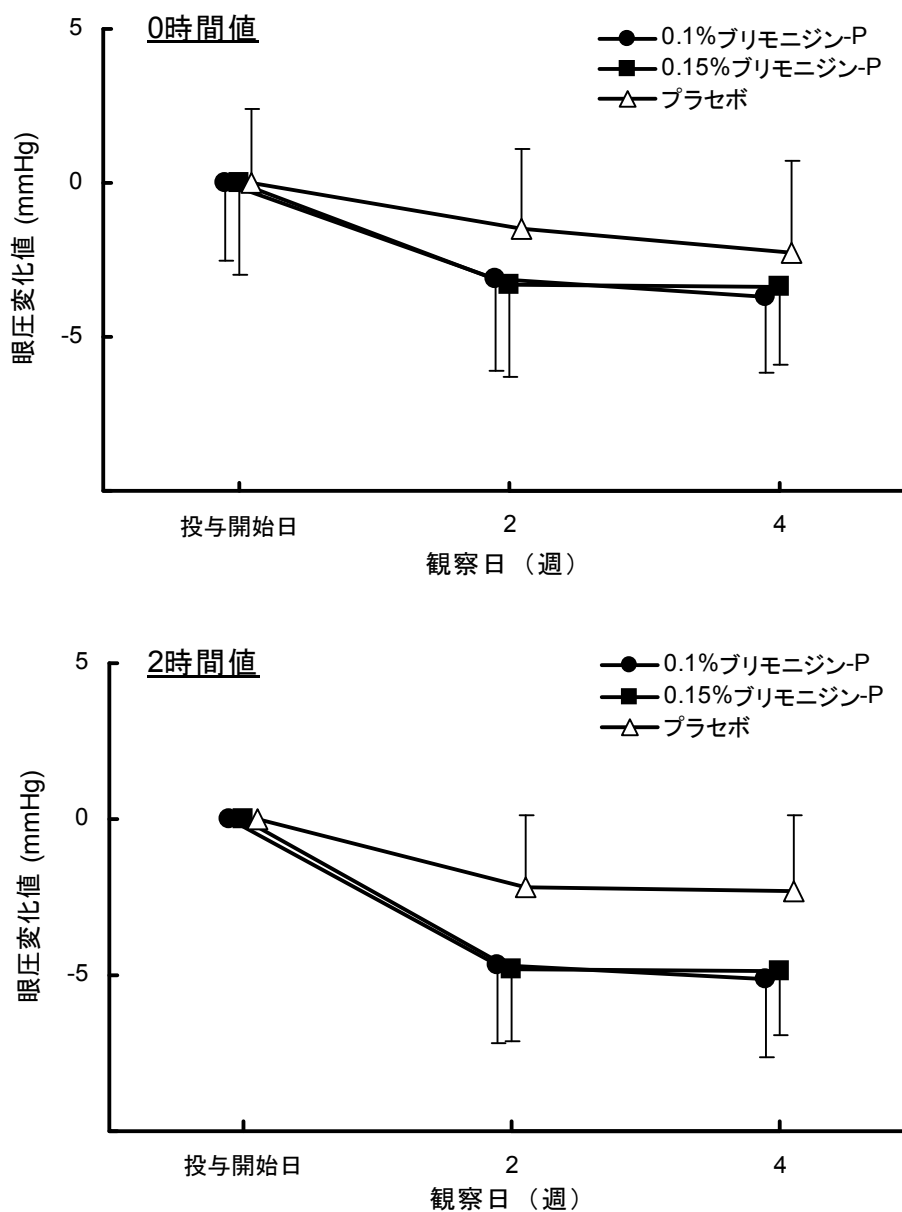


図 2.5.4.1-1 眼圧変化値 (0 時間値、2 時間値) の推移 (PPS)
 平均値±標準偏差

治療期の各観察日の眼圧変化値、眼圧変化率、目標眼圧達成率 (眼圧値、眼圧変化率)、ノンレスポンス率について群間で比較した。その結果、いずれの評価においても 0.1%ブリモニジン-Purite 点眼剤、0.15%ブリモニジン-Purite 点眼剤ともにプラセボに比べて統計学的に有意な眼圧下降効果を示し、0.1%ブリモニジン-Purite 点眼剤と 0.15%ブリモニジン-Purite 点眼剤の眼圧下降効果に違いはみられなかった。

副作用の発現頻度についても、0.1%ブリモニジン-Purite 点眼剤と 0.15%ブリモニジン-Purite 点眼剤に差はなかった。

以上の結果から、ブリモニジン-Purite 点眼剤の臨床至適濃度は0.1%濃度であると判断した(20██年██月～20██年██月)。

2.5.4.2 第III相比較試験（3-02試験）における有効性評価

原発開放隅角緑内障（広義）及び高眼圧症を対象として、0.1%ブリモニジン-Purite 点眼剤を1日2回、4週間継続点眼したときの眼圧下降効果及び安全性についてチモロール点眼剤を対照に検討した。

投与終了時の眼圧変化値（0時間と2時間の平均値）について、チモロール点眼剤に対するブリモニジン-Purite 点眼剤の非劣性の検証を行った。その結果、ブリモニジン-Purite 点眼剤とチモロール点眼剤の眼圧変化値（0時間と2時間の平均値）の差の95%信頼区間は0.1~1.3で、上限値は非劣性マージン（ $\Delta=1.2$ ）を上回ることから非劣性は検証されなかった（表 2.5.4.2-1、表 2.5.4.2-2、図 2.5.4.2-1）。

表 2.5.4.2-1 眼圧変化値（0時間値と2時間値の平均値）の推移（PPS）

観察日	ブリモニジン-P		チモロール	
	例数	平均値±標準偏差	例数	平均値±標準偏差
2週間後	103	-3.8±1.7	92	-4.5±2.1
4週間後	103	-4.0±2.0	93	-4.7±2.1
投与終了時	103	-4.0±2.0	93	-4.7±2.1

単位：mmHg

表 2.5.4.2-2 投与終了時の眼圧変化値（0時間と2時間値の平均値）の非劣性検証（PPS）

薬剤	平均値±標準偏差	差の平均値 [ブリモニジン-P-チモロール]	非劣性検証	差の95% 両側信頼区間
ブリモニジン-P	-4.0±2.0	0.7	P=0.0474	0.1~1.3
チモロール	-4.7±2.1			

単位：mmHg

*：P<0.025

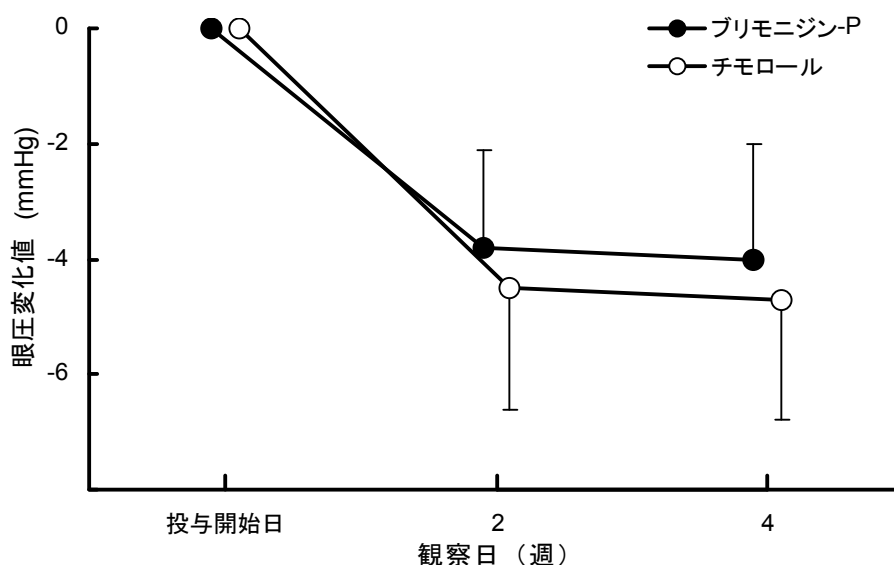


図 2.5.4.2-1 眼圧変化値（0時間値と2時間値の平均値）の推移（PPS）
平均値±標準偏差

2.5 臨床に関する概括評価

また、投与後の各観察日（2週間後、4週間後又は投与終了時）の眼圧変化値、眼圧値及び眼圧変化率についてブリモニジン-Purite点眼剤とチモロール点眼剤の2群間で比較した。その結果、0時間値では、眼圧変化値、眼圧値及び眼圧変化率のいずれも、すべての観察日で薬剤群間に統計学的に有意な差が認められたが、2時間値では眼圧変化値、眼圧値及び眼圧変化率のいずれも、すべての観察日で薬剤群間に統計学的に有意な差は認められなかった（表 2.5.4.2-3）。

表 2.5.4.2-3 眼圧変化値（0時間値、2時間値）の推移及び薬剤群間比較（PPS）

観察日		ブリモニジン-P		チモロール		差の平均値 [ブリモニジン-P -チモロール]	差の95% 両側信頼区間	2標本t検定
		例数	平均値 ±標準偏差	例数	平均値 ±標準偏差			
0時間	2週間後	103	-2.7±2.0	93	-4.3±2.4	1.7	1.0～2.3	P<0.0001 *
	4週間後	103	-3.1±2.3	93	-4.6±2.3	1.5	0.8～2.1	P<0.0001 *
	投与終了時	103	-3.1±2.3	93	-4.6±2.3	1.5	0.8～2.1	P<0.0001 *
2時間	2週間後	103	-4.9±2.0	92	-4.7±2.3	-0.2	-0.8～0.4	P=0.5542
	4週間後	103	-4.9±2.0	93	-4.9±2.3	0.0	-0.6～0.6	P=0.9006
	投与終了時	103	-4.9±2.0	93	-4.9±2.3	0.0	-0.6～0.6	P=0.9006

単位：mmHg

*：P<0.05

更に、7時間値測定症例においては、0時間値の眼圧変化値、眼圧値及び眼圧変化率は、4週間後及び投与終了時の眼圧値を除き、薬剤群間で統計学的に有意な差が認められたが、2時間値及び7時間値では眼圧変化値、眼圧値及び眼圧変化率のいずれも、すべての観察日で薬剤群間に統計学的に有意な差は認められなかった（表 2.5.4.2-4）。

表 2.5.4.2-4 眼圧変化値（0時間値、2時間値、7時間値）の推移及び薬剤群間比較（PPS）

観察日		ブリモニジン-P		チモロール		差の平均値 [ブリモニジン-P -チモロール]	差の95% 両側信頼区間	2標本t検定
		例数	平均値 ±標準偏差	例数	平均値 ±標準偏差			
0時間	2週間後	38	-2.8±2.0	45	-4.2±2.4	1.4	0.4～2.4	P=0.0074 *
	4週間後	38	-3.4±2.3	45	-4.6±2.1	1.2	0.3～2.2	P=0.0111 *
	投与終了時	38	-3.4±2.3	45	-4.6±2.1	1.2	0.3～2.2	P=0.0111 *
2時間	2週間後	38	-4.8±1.8	44	-4.9±2.2	0.1	-0.8～1.0	P=0.8994
	4週間後	38	-5.0±1.6	45	-5.0±2.3	0.0	-0.9～0.9	P=0.9661
	投与終了時	38	-5.0±1.6	45	-5.0±2.3	0.0	-0.9～0.9	P=0.9661
7時間	4週間後	38	-3.4±2.2	44	-3.9±2.5	0.5	-0.5～1.5	P=0.3326
	投与終了時	38	-3.4±2.2	44	-3.9±2.5	0.5	-0.5～1.5	P=0.3326

単位：mmHg

*：P<0.05

以上の結果より、ブリモニジン-Purite点眼剤は、トラフ時（0時間）の眼圧下降効果がチモロール点眼剤よりも弱いものの、ピーク時（点眼2時間後）及び点眼7時間後ではチモロール点眼剤とほぼ同程度の眼圧下降効果を有する薬剤であることが確認できた（20██年██月～20██年██月）。

2.5.4.3 第III相比較試験（3-04試験）における有効性評価

原発開放隅角緑内障（広義）及び高眼圧症を対象として、プロスタグランジン関連薬との併用時における、0.1%ブリモニジン-Purite点眼剤を1日2回、4週間継続点眼したときの眼圧下降効果及び安全性についてプラセボを対照に検討した。

投与4週間後の眼圧変化値（0時間と2時間の平均値）について、プラセボに対するブリモニジン-Purite点眼剤の優越性の検証を行った。その結果、ブリモニジン-Purite点眼剤とプラセボの投与4週間後の眼圧変化値はそれぞれ -2.9 mmHg 、 -2.1 mmHg で、統計学的に有意な差を認め（ $P=0.0010$ ）、プラセボに対する0.1%ブリモニジン-Purite点眼剤の優越性が検証された（表2.5.4.3-1、表2.5.4.3-2、図2.5.4.3-1）。

表 2.5.4.3-1 眼圧変化値（0時間値と2時間値の平均値）の推移（FAS）

観察日	ブリモニジン-P		プラセボ	
	例数	平均値±標準偏差	例数	平均値±標準偏差
2週間後	134	-2.6 ± 1.7	132	-1.4 ± 1.7
4週間後	134	-2.9 ± 1.8	132	-2.1 ± 1.8

投与4週後の値が欠測の場合は、投与2週後の値で補完した。 単位：mmHg

表 2.5.4.3-2 投与4週間後の眼圧変化値（0時間と2時間値の平均値）の優越性検証（FAS）

観察日	差の平均値 [ブリモニジン-P-プラセボ]	差の95% 両側信頼区間	2標本t検定
4週間後	-0.7	$-1.2\sim -0.3$	$P=0.0010^*$

単位：mmHg

*： $P<0.05$

投与4週後の値が欠測の場合は、投与2週後の値で補完した。

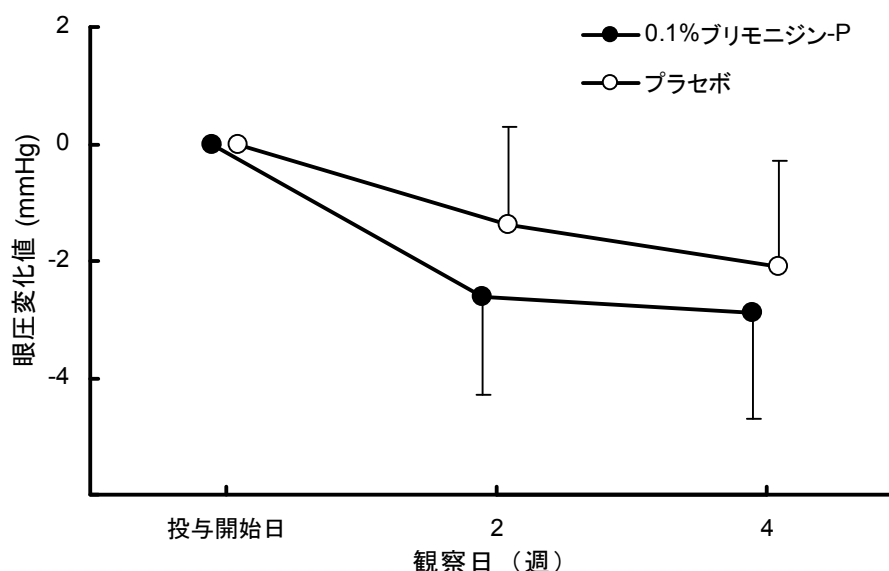


図 2.5.4.3-1 眼圧変化値（0時間値と2時間値の平均値）の推移（FAS）

平均値±標準偏差

2.5 臨床に関する概括評価

また、眼圧値及び眼圧変化率についても 0 時間値と 2 時間値の平均値は、すべての観察日で薬剤群間に統計学的に有意な差が認められた (P<0.01)。

また、投与後の各観察日 (2 週間後、4 週間後) の 0 時間値と 2 時間値について、眼圧変化値、眼圧値及び眼圧変化率をブリモニジン-Purite 点眼剤とプラセボの 2 群間で比較した。その結果、0 時間値と 2 時間値それぞれにおけるブリモニジン-Purite 点眼剤とプラセボとの比較では、投与 4 週間後の 0 時間値では薬剤群間に統計学的に有意な差が認められなかったが、その他の観察日、観察時間ではいずれも統計学的に有意な差が認められた (表 2.5.4.3-3)。

表 2.5.4.3-3 眼圧変化値 (0 時間値、2 時間値) の推移及び薬剤群間比較 (FAS)

観察日		ブリモニジン-P		プラセボ		差の平均値 [ブリモニジン-P -プラセボ]	差の 95% 両側信頼区間	2 標本 t 検定
		例数	平均値 ±標準偏差	例数	平均値 ±標準偏差			
0 時間値	2 週間後	134	-2.0±1.8	132	-1.4±1.9	-0.6	-1.1~-0.2	P=0.0048 *
	4 週間後	134	-2.3±2.0	132	-2.1±1.8	-0.3	-0.7~0.2	P=0.2788
2 時間値	2 週間後	134	-3.2±2.3	132	-1.5±2.1	-1.7	-2.3~-1.2	P<0.0001 *
	4 週間後	134	-3.4±2.2	132	-2.2±2.3	-1.2	-1.8~-0.7	P<0.0001 *

単位 : mmHg

* : P<0.05

投与 4 週後の値が欠測の場合は、投与 2 週後の値で補完した。

更に、0 時間値、2 時間値及び 7 時間値それぞれにおける、ブリモニジン-Purite 点眼剤とプラセボとの比較では、眼圧変化値、眼圧値及び眼圧変化率は投与 2 週間後の 0 時間値を除くすべての観察日、観察時間でいずれも薬剤群間に統計学的に有意な差が認められた (表 2.5.4.3-4)。

表 2.5.4.3-4 眼圧変化値 (0 時間値、2 時間値、7 時間値) の推移及び薬剤群間比較 (FAS)

観察日		ブリモニジン-P		プラセボ		差の平均値 [ブリモニジン-P -プラセボ]	差の 95% 両側信頼区間	2 標本 t 検定
		例数	平均値 ±標準偏差	例数	平均値 ±標準偏差			
0 時間値 ¹	2 週間後	62	-2.0±1.7	63	-1.4±2.0	-0.6	-1.3~0.0	P=0.0662
	4 週間後	62	-2.5±1.9	63	-1.9±1.8	-0.7	-1.3~0.0	P=0.0458 *
2 時間値 ¹	2 週間後	62	-3.2±2.4	63	-1.2±2.0	-2.0	-2.8~-1.3	P<0.0001 *
	4 週間後	62	-3.3±2.3	63	-1.8±2.1	-1.5	-2.3~-0.7	P=0.0002 *
7 時間値	4 週間後	61	-2.5±2.0	63	-1.6±2.0	-0.9	-1.6~-0.2	P=0.0159 *

単位 : mmHg

* : P<0.05

1 : 投与 4 週後の値が欠測の場合は、投与 2 週後の値で補完した。

以上の結果より、プラセボに対するブリモニジン-Purite 点眼剤の優越性が検証され、ブリモニジン-Purite 点眼剤はプロスタグランジン関連薬と併用した場合において更なる眼圧下降効果を有することが確認できた (20 年 月~20 年 月)。

2.5.4.4 第 III 相長期投与試験（3-01 試験）における有効性評価

原発開放隅角緑内障（広義）及び高眼圧症を対象として、0.1%ブリモニジン-Purite 点眼剤を単剤（単剤群）、あるいはプロスタグランジン関連薬と併用（PG 併用群）にて、1 日 2 回、52 週間継続点眼したときの眼圧下降効果を検討した。

投与後の各観察日における眼圧変化値（0 時間値と 2 時間値の平均値）は、52 週後まで単剤群で $-4.8\sim-4.7$ mmHg、PG 併用群で $-3.3\sim-2.7$ mmHg の範囲で推移し、投与開始日と比較してすべての観察日で統計学的に有意な差が認められた（表 2.5.4.4-1、表 2.5.4.4-2、図 2.5.4.4-1、図 2.5.4.4-2）。

表 2.5.4.4-1 眼圧変化値（0 時間値と 2 時間値の平均値）の推移（PPS）

観察日	単剤群		PG 併用群	
	例数	平均値±標準偏差	例数	平均値±標準偏差
12 週間後	77	-4.8 ± 2.5	45	-3.1 ± 2.1
28 週間後	74	-4.7 ± 2.8	41	-3.3 ± 1.9
52 週間後	62	-4.8 ± 2.7	34	-2.7 ± 1.7

単位：mmHg

表 2.5.4.4-2 眼圧値（0 時間値と 2 時間値の平均値）の推移及び投与前後の比較（PPS）

治療群	観察日	例数	平均値±標準偏差	差の平均値 [投与開始日 -各観察日]	差の 95% 両側信頼区間	1 標本 t 検定
単剤群	投与開始日	82	22.0 ± 2.7	—	—	—
	12 週間後	77	17.2 ± 2.7	-4.8	$-5.4\sim-4.2$	$P<0.0001$ *
	28 週間後	74	17.4 ± 2.7	-4.7	$-5.3\sim-4.0$	$P<0.0001$ *
	52 週間後	62	16.8 ± 2.8	-4.8	$-5.5\sim-4.1$	$P<0.0001$ *
PG 併用群	投与開始日	46	18.7 ± 2.0	—	—	—
	12 週間後	45	15.5 ± 2.6	-3.1	$-3.8\sim-2.5$	$P<0.0001$ *
	28 週間後	41	15.3 ± 2.1	-3.3	$-3.9\sim-2.7$	$P<0.0001$ *
	52 週間後	34	15.9 ± 2.3	-2.7	$-3.3\sim-2.1$	$P<0.0001$ *

単位：mmHg

* : $P<0.05$

2.5 臨床に関する概括評価

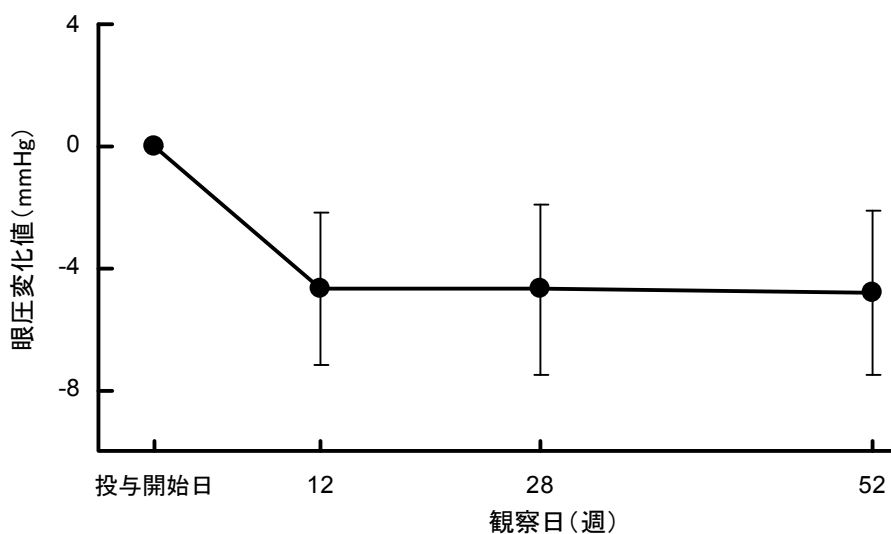


図 2.5.4.4-1 眼圧変化値（0 時間値と 2 時間値の平均値）の推移（単剤群、PPS）
平均値±標準偏差

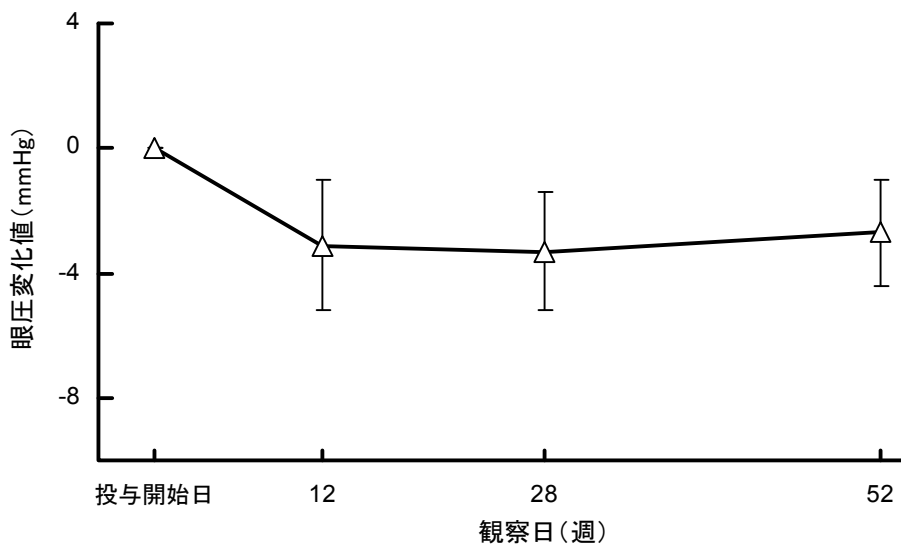


図 2.5.4.4-2 眼圧変化値（0 時間値と 2 時間値の平均値）の推移（PG 併用群、PPS）
平均値±標準偏差

2.5 臨床に関する概括評価

また、投与後の各観察日における眼圧変化値は、単剤群の0時間値で $-4.5 \sim -4.2$ mmHg、2時間値で $-5.4 \sim -4.2$ mmHg、PG併用群の0時間値で $-2.8 \sim -2.1$ mmHg、2時間値で $-3.9 \sim -2.9$ mmHgで推移し、投与開始日と比較してすべての観察日、観察時間で統計学的に有意な差が認められた(表 2.5.4.4-3、表 2.5.4.4-4、表 2.5.4.4-5)。

表 2.5.4.4-3 眼圧変化値(0時間値、2時間値)の推移(PPS)

観察日	単剤群		PG併用群		
	例数	平均値±標準偏差	例数	平均値±標準偏差	
0時間	12週間後	77	-4.2 ± 2.6	45	-2.8 ± 2.2
	28週間後	74	-4.2 ± 3.1	41	-2.7 ± 2.1
	52週間後	62	-4.5 ± 2.9	34	-2.1 ± 1.9
2時間	4週間後	79	-4.2 ± 2.6	46	-2.9 ± 1.9
	8週間後	39	-4.8 ± 3.1	—	—
	12週間後	77	-5.4 ± 3.0	45	-3.5 ± 2.5
	16週間後	75	-4.9 ± 3.3	44	-3.3 ± 2.4
	20週間後	78	-5.0 ± 3.0	44	-3.3 ± 2.4
	24週間後	39	-5.2 ± 3.1	—	—
	28週間後	74	-5.2 ± 3.1	41	-3.9 ± 2.4
	32週間後	72	-5.1 ± 2.9	37	-2.9 ± 2.8
	36週間後	68	-5.3 ± 2.7	39	-3.0 ± 2.4
	40週間後	69	-5.1 ± 3.0	39	-3.1 ± 2.5
	44週間後	70	-4.8 ± 3.0	36	-3.2 ± 2.4
	48週間後	34	-4.9 ± 4.0	—	—
	52週間後	62	-5.2 ± 3.0	34	-3.2 ± 2.1

単位：mmHg

2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.4.4-4 眼圧値（0 時間値、2 時間値）の推移及び投与前後の比較（単剤群、PPS）

観察日		例数	平均値±標準偏差	差の平均値 [投与開始日 -各観察日]	差の 95% 両側信頼区間	1 標本 t 検定
0 時間	投与開始日	82	22.5±2.7	—	—	—
	12 週間後	77	18.3±2.8	-4.2	-4.8~-3.6	P<0.0001 *
	28 週間後	74	18.5±3.0	-4.2	-4.9~-3.4	P<0.0001 *
	52 週間後	62	17.9±3.2	-4.5	-5.2~-3.7	P<0.0001 *
2 時間	投与開始日	82	21.4±3.2	—	—	—
	4 週間後	79	17.3±2.6	-4.2	-4.8~-3.7	P<0.0001 *
	8 週間後	39	17.1±2.6	-4.8	-5.9~-3.8	P<0.0001 *
	12 週間後	77	16.0±2.7	-5.4	-6.1~-4.7	P<0.0001 *
	16 週間後	75	16.6±2.9	-4.9	-5.6~-4.1	P<0.0001 *
	20 週間後	78	16.5±2.9	-5.0	-5.7~-4.3	P<0.0001 *
	24 週間後	39	16.6±2.9	-5.2	-6.2~-4.2	P<0.0001 *
	28 週間後	74	16.4±2.6	-5.2	-5.9~-4.5	P<0.0001 *
	32 週間後	72	16.5±2.7	-5.1	-5.7~-4.4	P<0.0001 *
	36 週間後	68	16.0±2.9	-5.3	-5.9~-4.6	P<0.0001 *
	40 週間後	69	16.2±3.3	-5.1	-5.8~-4.3	P<0.0001 *
	44 週間後	70	16.1±3.1	-4.8	-5.6~-4.1	P<0.0001 *
	48 週間後	34	16.6±4.6	-4.9	-6.3~-3.5	P<0.0001 *
	52 週間後	62	15.7±2.7	-5.2	-6.0~-4.4	P<0.0001 *

単位：mmHg

*：P<0.05

表 2.5.4.4-5 眼圧値（0 時間値、2 時間値）の推移及び投与前後の比較（PG 併用群、PPS）

観察日		例数	平均値±標準偏差	差の平均値 [投与開始日 -各観察日]	差の 95% 両側信頼区間	1 標本 t 検定
0 時間	投与開始日	46	19.0±1.8	—	—	—
	12 週間後	45	16.2±2.8	-2.8	-3.5~-2.1	P<0.0001 *
	28 週間後	41	16.2±2.4	-2.7	-3.4~-2.1	P<0.0001 *
	52 週間後	34	16.7±2.7	-2.1	-2.8~-1.5	P<0.0001 *
2 時間	投与開始日	46	18.4±2.4	—	—	—
	4 週間後	46	15.5±2.6	-2.9	-3.4~-2.3	P<0.0001 *
	12 週間後	45	14.9±2.6	-3.5	-4.2~-2.7	P<0.0001 *
	16 週間後	44	15.1±3.0	-3.3	-4.0~-2.6	P<0.0001 *
	20 週間後	44	14.9±2.6	-3.3	-4.0~-2.5	P<0.0001 *
	28 週間後	41	14.4±2.1	-3.9	-4.6~-3.1	P<0.0001 *
	32 週間後	37	15.3±2.6	-2.9	-3.9~-2.0	P<0.0001 *
	36 週間後	39	15.3±2.7	-3.0	-3.8~-2.2	P<0.0001 *
	40 週間後	39	15.2±2.7	-3.1	-3.9~-2.3	P<0.0001 *
	44 週間後	36	14.9±2.5	-3.2	-4.0~-2.4	P<0.0001 *
	52 週間後	34	15.2±2.2	-3.2	-3.9~-2.5	P<0.0001 *

単位：mmHg

*：P<0.05

2.5 臨床に関する概括評価

更に、7 時間値測定症例において、投与後の各観察日における眼圧変化値は、単剤群の 0 時間値で、 $-4.5 \sim -4.0$ mmHg、2 時間値で $-5.2 \sim -4.1$ mmHg、7 時間値で $-4.0 \sim -3.9$ mmHg、PG 併用群の 0 時間値で $-2.8 \sim -2.1$ mmHg、2 時間値で $-3.9 \sim -2.9$ mmHg、7 時間値で $-2.7 \sim -2.0$ mmHg で推移し、投与開始日と比較してすべての観察日、観察時間で統計学的に有意な差が認められた（表 2.5.4.4-6、表 2.5.4.4-7、表 2.5.4.4-8）。

表 2.5.4.4-6 眼圧変化値（0 時間値、2 時間値、7 時間値）の推移（PPS）

観察日		単剤群		PG 併用群	
		例数	平均値±標準偏差	例数	平均値±標準偏差
0 時間	12 週間後	38	-4.5 ± 2.1	45	-2.8 ± 2.2
	28 週間後	35	-4.0 ± 2.4	41	-2.7 ± 2.1
	52 週間後	34	-4.5 ± 2.6	34	-2.1 ± 1.9
2 時間	4 週間後	40	-4.1 ± 2.5	46	-2.9 ± 1.9
	12 週間後	38	-5.2 ± 2.7	45	-3.5 ± 2.5
	16 週間後	37	-4.5 ± 3.1	44	-3.3 ± 2.4
	20 週間後	39	-4.8 ± 2.9	44	-3.3 ± 2.4
	28 週間後	35	-5.0 ± 2.7	41	-3.9 ± 2.4
	32 週間後	35	-4.7 ± 2.3	37	-2.9 ± 2.8
	36 週間後	35	-4.7 ± 2.2	39	-3.0 ± 2.4
	40 週間後	35	-4.3 ± 3.0	39	-3.1 ± 2.5
	44 週間後	36	-4.5 ± 3.0	36	-3.2 ± 2.4
	52 週間後	34	-4.9 ± 3.1	34	-3.2 ± 2.1
7 時間	8 週間後	38	-4.0 ± 2.6	46	-2.1 ± 2.1
	24 週間後	38	-3.9 ± 2.4	43	-2.7 ± 2.2
	48 週間後	33	-4.0 ± 2.0	37	-2.0 ± 1.9

単位：mmHg

2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.4.4-7 眼圧値（0 時間値、2 時間値、7 時間値）の推移及び投与前後の比較（単剤群、PPS）

観察日		例数	平均値±標準偏差	差の平均値 [投与開始日 -各観察日]	差の 95% 両側信頼区間	1 標本 t 検定
0 時間	投与開始日	41	22.4±2.7	—	—	—
	12 週間後	38	18.0±2.7	-4.5	-5.2~-3.8	P<0.0001 *
	28 週間後	35	18.7±2.8	-4.0	-4.8~-3.2	P<0.0001 *
	52 週間後	34	17.9±3.2	-4.5	-5.4~-3.6	P<0.0001 *
2 時間	投与開始日	41	21.1±3.3	—	—	—
	4 週間後	40	17.1±2.9	-4.1	-4.9~-3.3	P<0.0001 *
	12 週間後	38	16.0±2.4	-5.2	-6.1~-4.3	P<0.0001 *
	16 週間後	37	16.6±2.8	-4.5	-5.5~-3.5	P<0.0001 *
	20 週間後	39	16.5±2.8	-4.8	-5.7~-3.9	P<0.0001 *
	28 週間後	35	16.3±2.2	-5.0	-5.9~-4.1	P<0.0001 *
	32 週間後	35	16.6±2.2	-4.7	-5.5~-3.9	P<0.0001 *
	36 週間後	35	16.5±2.7	-4.7	-5.4~-3.9	P<0.0001 *
	40 週間後	35	16.8±3.0	-4.3	-5.3~-3.3	P<0.0001 *
	44 週間後	36	16.0±2.6	-4.5	-5.5~-3.5	P<0.0001 *
	52 週間後	34	15.9±2.5	-4.9	-6.0~-3.8	P<0.0001 *
7 時間	投与開始日	41	20.9±2.4	—	—	—
	8 週間後	38	16.9±2.4	-4.0	-4.9~-3.2	P<0.0001 *
	24 週間後	38	17.0±2.4	-3.9	-4.6~-3.1	P<0.0001 *
	48 週間後	33	16.8±2.8	-4.0	-4.7~-3.2	P<0.0001 *

単位：mmHg

*：P<0.05

2.5 臨床に関する概括評価

表 2.5.4.4-8 眼圧値（0 時間値、2 時間値、7 時間値）の推移及び
投与前後の比較（PG 併用群、PPS）

観察日		例数	平均値±標準偏差	差の平均値 [投与開始日 -各観察日]	差の 95% 両側信頼区間	1 標本 t 検定
0 時間	投与開始日	46	19.0±1.8	—	—	—
	12 週間後	45	16.2±2.8	-2.8	-3.5~-2.1	P<0.0001 *
	28 週間後	41	16.2±2.4	-2.7	-3.4~-2.1	P<0.0001 *
	52 週間後	34	16.7±2.7	-2.1	-2.8~-1.5	P<0.0001 *
2 時間	投与開始日	46	18.4±2.4	—	—	—
	4 週間後	46	15.5±2.6	-2.9	-3.4~-2.3	P<0.0001 *
	12 週間後	45	14.9±2.6	-3.5	-4.2~-2.7	P<0.0001 *
	16 週間後	44	15.1±3.0	-3.3	-4.0~-2.6	P<0.0001 *
	20 週間後	44	14.9±2.6	-3.3	-4.0~-2.5	P<0.0001 *
	28 週間後	41	14.4±2.1	-3.9	-4.6~-3.1	P<0.0001 *
	32 週間後	37	15.3±2.6	-2.9	-3.9~-2.0	P<0.0001 *
	36 週間後	39	15.3±2.7	-3.0	-3.8~-2.2	P<0.0001 *
	40 週間後	39	15.2±2.7	-3.1	-3.9~-2.3	P<0.0001 *
	44 週間後	36	14.9±2.5	-3.2	-4.0~-2.4	P<0.0001 *
	52 週間後	34	15.2±2.2	-3.2	-3.9~-2.5	P<0.0001 *
7 時間	投与開始日	46	18.1±2.3	—	—	—
	8 週間後	46	16.0±2.5	-2.1	-2.8~-1.5	P<0.0001 *
	24 週間後	43	15.3±2.3	-2.7	-3.4~-2.1	P<0.0001 *
	48 週間後	37	15.9±2.1	-2.0	-2.6~-1.3	P<0.0001 *

単位：mmHg

*：P<0.05

以上のことから、ブリモニジン-Purite 点眼剤の単剤治療、プロスタグランジン関連薬との併用治療とともに、1 日を通して眼圧を良好にコントロールすることが確認できた。また、いずれも 52 週間の長期投与において安定した眼圧下降効果を有し、プロスタグランジン関連薬との併用治療においては本剤による追加効果が確認できた（20■■年■■月～20■■年■■月）。

2.5.4.5 有効性の結論

原発開放隅角緑内障（広義）及び高眼圧症を対象とした4試験の結果から、ブリモニジン-Purite点眼剤の有効性は以下のように結論づけられる。

- 1) ブリモニジン-Purite 点眼剤の原発開放隅角緑内障（広義）及び高眼圧症に対する推奨用法・用量は、0.1%濃度の1日2回点眼である。
- 2) 0.1%ブリモニジン-Purite 点眼剤は、トラフ時（0時間）の眼圧下降効果がチモロール点眼剤よりも弱いものの、ピーク時（点眼2時間後）及び点眼7時間後ではチモロール点眼剤とほぼ同程度の眼圧下降効果を示した。
- 3) 0.1%ブリモニジン-Purite 点眼剤はプロスタグランジン関連薬との併用において、プラセボに比べて優れた眼圧下降効果を示し、プロスタグランジン関連薬との併用において更なる眼圧下降効果を有することが確認できた。
- 4) 0.1%ブリモニジン-Purite 点眼剤は、単剤及びプロスタグランジン関連薬との併用のいずれも1日を通して眼圧を良好にコントロールした。また、いずれも52週間の長期投与において安定した眼圧下降効果を有し、プロスタグランジン関連薬との併用治療においては本剤による追加効果が確認できた。

2.5.5 安全性の概括評価

安全性の評価は、健康成人男子を対象とした第 I 相試験 (1-01 試験)、原発開放隅角緑内障 (広義) 及び高眼圧症を対象とした試験として、第 II 相試験 (2-01 試験)、チモロール点眼剤を対照とした第 III 相比較試験 (3-02 試験)、プロスタグランジン併用時におけるプラセボを対照とした第 III 相比較試験 (3-04 試験)、52 週間投与の第 III 相長期投与試験 (3-01 試験)、心血管系及び呼吸器系疾患を有さない高齢者を対象とした臨床薬理試験 (3-03 試験) の 6 試験の成績に基づいて行った。

2.5.5.1 健康成人男子における安全性の評価

1) 有害事象

第 I 相試験 (1-01 試験) では、健康成人男子 54 例を対象に 0.15%、0.2%ブリモニジン-Purite 点眼剤又はプラセボを単回 (Step 1) あるいは反復 (Step 2 : 1 日 2 回 7 日間、Step 3 : 1 日 3 回 7 日間) 点眼したときの安全性を検討した。その結果、有害事象は Step 1 のプラセボで 6 例中 1 例 (16.7%) 1 件、Step 2 の 0.15%ブリモニジン-Purite 点眼剤で 6 例中 1 例 (16.7%) 1 件、0.2%ブリモニジン-Purite 点眼剤で 6 例中 2 例 (33.3%) 3 件、Step 3 の 0.15%及び 0.2%ブリモニジン-Purite 点眼剤でそれぞれ 6 例中 1 例 (16.7%) 1 件みられた。いずれの有害事象も治験薬との因果関係は否定されなかった。なお、ブリモニジン-Purite 点眼剤を投与された被験者で、最も発現頻度が高かった有害事象は眼そう痒症であり、54 例中 4 例 (7.4%) 4 件発現した。

2) 臨床検査値の異常変動

治験薬との因果関係が否定できない異常変動は認められなかった。

2.5.5.2 原発開放隅角緑内障 (広義) 及び高眼圧症における安全性の評価

1) 有害事象

第 II 相試験 (2-01 試験) では、133 例に 0.1%、0.15%ブリモニジン-Purite 点眼剤又はプラセボを 1 日 2 回、4 週間継続点眼したときの安全性を検討した。その結果、有害事象は 0.1%ブリモニジン-Purite 点眼剤で 44 例中 11 例 (25.0%) 13 件、0.15%ブリモニジン-Purite 点眼剤で 45 例中 14 例 (31.1%) 21 件、プラセボで 44 例中 10 例 (22.7%) 11 件みられた。これらのうち、副作用は 0.1%ブリモニジン-Purite 点眼剤で 6 例 (13.6%) 7 件、0.15%ブリモニジン-Purite 点眼剤で 6 例 (13.3%) 9 件、プラセボで 2 例 (4.5%) 2 件であった。試験期間中を通して、重篤な有害事象は発現しなかった。また、ブリモニジン-Purite 点眼剤の投与後に、統計学的に有意な収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数の低下が散見された。

第 III 相比較試験 (3-02 試験) では、207 例に 0.1%ブリモニジン-Purite 点眼剤又はチモロール点眼剤を 1 日 2 回、4 週間継続点眼したときの安全性を検討した。その結果、有害事象はブリモニジン-Purite 点眼剤で 109 例中 36 例 (33.0%) 50 件、チモロール点眼剤で 98 例中 38 例 (38.8%) 57 件みられた。これらのうち、副作用はブリモニジン-Purite 点眼剤で 20 例 (18.4%) 28 件、チモロール点眼剤で 24 例 (24.5%) 36 件であった。試験期間中を通して、重篤な有害事象は発現しなかった。また、ブリモニジン-Purite 点眼剤の投与 2 週間後、4 週間後及び投与終了時の 2 時間後に、収縮期血圧及び拡張期血圧ともに統計学的に有意な低下がみられた。一方、チモロール点眼剤においても収縮期血圧及び拡張期血圧ともに 2 週間後の 0 時間を除

2.5 臨床に関する概括評価

く全観察時点で統計学的に有意な低下が認められた。脈拍数については、ブリモニジン-Purite 点眼剤では一部統計学的に有意な低下が認められたが、チモロール点眼剤では全観察時点で統計学的に有意な低下が認められた。

第 III 相比較試験 (3-04 試験) では、268 例にプロスタグランジン関連薬との併用下で、0.1% ブリモニジン-Purite 点眼剤又はプラセボを 1 日 2 回、4 週間継続点眼したときの安全性を検討した。その結果、有害事象はブリモニジン-Purite 点眼剤で 134 例中 38 例 (28.4%) 61 件、プラセボで 134 例中 27 例 (20.2%) 36 件みられた。これらのうち、副作用はブリモニジン-Purite 点眼剤で 26 例 (19.4%) 36 件、プラセボで 13 例 (9.7%) 16 件であった。試験期間中を通して、重篤な有害事象は発現しなかった。また、ブリモニジン-Purite 点眼剤の投与 2 週間後、4 週間後及び投与終了時の 2 時間値で、統計学的に有意な収縮期血圧の低下が認められ、投与 2 週間後の 0 時間値、2 時間値、投与 4 週間後並びに投与終了時の 2 時間値及び 7 時間値で、統計学的に有意な拡張期血圧の低下が認められた。一方、プラセボでは統計学的に有意な血圧の低下は認められなかった。脈拍数については、ブリモニジン-Purite 点眼剤及びプラセボで統計学的に有意な低下が散見された。

第 III 相長期投与試験 (3-01 試験) では、157 例に 0.1%ブリモニジン-Purite 点眼剤を単剤 (単剤群 : 98 例) あるいはプロスタグランジン関連薬の併用 (PG 併用群 : 59 例) にて 1 日 2 回、52 週間点眼したときの安全性を検討した。その結果、有害事象は単剤群では 98 例中 68 例 (69.4%) 194 件、PG 併用群では 59 例中 44 例 (74.6%) 127 件みられた。これらのうち、副作用は単剤群では 38 例 (38.8%) 80 件、PG 併用群では 31 例 (52.5%) 54 件であった。本試験では単剤群で 5 例 6 件、PG 併用群で 2 例 2 件の重篤な有害事象が発現した。このうち、PG 併用群の回転性めまいのみが治験薬との因果関係が否定されなかった。また、ブリモニジン-Purite 点眼剤の投与後に、単剤群、PG 併用群ともに統計学的に有意な収縮期血圧及び拡張期血圧の低下が散見されたが、異常な変動はなく、臨床上問題ないと考えられた。

2) 比較的多くみられた副作用

0.1%ブリモニジン-Purite 点眼剤で比較的多くみられた (いずれかの臨床試験で 5%以上) 副作用は、アレルギー性結膜炎、眼瞼炎、点状角膜炎及び結膜充血であった。

(1) アレルギー性結膜炎

アレルギー性結膜炎は、3-04 試験で 134 例中 1 例 (0.7%) 1 件、3-01 試験で 157 例中 32 例 (20.4%) 37 件 (単剤群 : 98 例中 18 例 (18.4%) 22 件、PG 併用群 : 59 例中 14 例 (23.7%) 15 件) に発現した。重症度別では、3-01 試験で 8 件が中等度であったが、その他は軽度であった。また、発現したアレルギー性結膜炎のすべてが回復あるいは軽快した。

アレルギー性結膜炎の発現によって治験薬点眼の中止が必要となったのは、3-01 試験で 13 例であったが、いずれも点眼の中止によりアレルギー性結膜炎は回復した。ブリモニジン-Purite 点眼剤で発現するアレルギー性結膜炎は、長期投与により発現頻度が高くなる傾向を示した。

(2) 眼瞼炎

眼瞼炎は、3-01 試験で 157 例中 18 例 (11.5%) 27 件 (単剤群 : 98 例中 9 例 (9.2%) 15 件、PG 併用群 : 59 例中 9 例 (15.3%) 12 件) に発現した。重症度別では、2 件が中等度であったが、その他は軽度であった。また、発現した眼瞼炎すべてが回復した。

眼瞼炎の発現によって治験薬点眼の中止が必要となったのは 10 例であったが、いずれも

2.5 臨床に関する概括評価

点眼の中止により回復した。

ブリモニジン-Purite 点眼剤で発現した眼瞼炎は、長期投与により発現頻度が高くなる傾向を示した。

(3) 点状角膜炎

点状角膜炎は、2-01 試験で 44 例中 4 例 (9.1%) 4 件、3-02 試験で 109 例中 6 例 (5.5%) 7 件、3-04 試験で 134 例中 10 例 (7.5%) 12 件、3-01 試験で 157 例中 10 例 (6.4%) 19 件 (単剤群：98 例中 7 例 (7.1%) 12 件、PG 併用群：59 例中 3 例 (5.1%) 7 件) に発現した。重症度別では、2-01 試験で 1 件が中等度、3-02 試験で 2 件が中等度、3-01 試験の 1 件が重度、2 件が中等度であったが、その他は軽度であった。また、発現した点状角膜炎のほとんどが軽快あるいは回復した。

点状角膜炎が原因で治験薬点眼の中止が必要となった患者はなかった。

ブリモニジン-Purite 点眼剤で発現した点状角膜炎は、4 週間投与と長期投与で発現頻度に差は認められなかった。

また、3-02 試験において、チモロール点眼剤での点状角膜炎の発現頻度は 9.2% (98 例中 9 例) であり、ブリモニジン-Purite 点眼剤の方が発現頻度は低かった。

(4) 結膜充血

結膜充血は、2-01 試験で 44 例中 1 例 (2.3%) 1 件、3-02 試験で 109 例中 2 例 (1.8%) 3 件、3-04 試験で 134 例中 2 例 (1.5%) 2 件、3-01 試験で 157 例中 12 例 (7.6%) 13 件 (単剤群：98 例中 7 例 (7.1%) 8 件、PG 併用群：59 例中 5 例 (8.5%) 5 件) に発現した。重症度別では、3-04 試験の 1 件、3-01 試験の 2 件が中等度であったが、その他は軽度であった。また、発現した結膜充血のほとんどが軽快あるいは回復した。

結膜充血の発現によって治験薬点眼の中止が必要となったのは、3-01 試験で 4 例であったが、いずれも点眼の中止により回復した。

ブリモニジン-Purite 点眼剤で発現した結膜充血は、長期投与により発現頻度が若干高くなる傾向を示した。

なお、3-02 試験において、チモロール点眼剤での結膜充血の発現頻度は 5.1% (98 例中 5 例) であり、ブリモニジン-Purite 点眼剤の方が発現頻度は低かった。

なお、ブリモニジン-Purite 点眼剤の単剤治療とプロスタグランジン関連薬との併用治療の間で、結膜充血の発現に差はみられなかった。

3) 臨床検査値の異常変動

因果関係の否定できない異常変動として、2-01 試験の 0.15%ブリモニジン-Purite 点眼剤で血中クレアチンホスホキナーゼ増加が 2 例 2 件、3-01 試験の 0.1%ブリモニジン-Purite 点眼剤で赤血球数減少が 1 例 1 件 (PG 併用群)、ヘモグロビン減少が 1 例 1 件 (PG 併用群)、血中ビリルビン増加が 1 例 1 件 (単剤群)、抱合ビリルビン増加が 1 例 1 件 (単剤群)、血中ブドウ糖増加が 1 例 1 件 (PG 併用群)、血中トリグリセリド増加が 1 例 1 件 (PG 併用群)、血中尿酸増加が 1 例 1 件 (PG 併用群) 認められた。いずれの臨床検査値異常も追跡調査にて基準範囲内に回復あるいは回復傾向を示した。

2.5.5.3 心血管系及び呼吸器系疾患を有さない高齢者における安全性評価

3-03 試験では 100 例に 0.1%ブリモニジン-Purite 点眼剤又はチモロール点眼剤を 1 日 2 回、4 週

2.5 臨床に関する概括評価

間継続点眼したときの安全性を検討した。その結果、有害事象はブリモニジン-Purite 点眼剤で 50 例中 32 例 (64.0%) 54 件、チモロール点眼剤で 50 例中 27 例 (54.0%) 70 件みられた。これらのうち、副作用はブリモニジン-Purite 点眼剤 25 例 (50.0%) 36 件、チモロール点眼剤 25 例 (50.0%) 55 件であった。比較的多くみられた副作用 (5%以上) はブリモニジン-Purite 点眼剤では点状角膜炎 12.0%、眼そう痒症 10.0%、徐脈 6.0%、血圧低下 6.0%であり、眼そう痒症の中等度 1 例を除き、すべて軽度であった。一方、チモロール点眼剤では点状角膜炎 10.0%、結膜充血 6.0%、眼刺激 10.0%、徐脈 24.0%、肺機能検査異常 6.0%であり、点状角膜炎の中等度 2 例を除き、すべて軽度であった。なお、本試験では試験期間中を通して、重篤な有害事象は発現しなかった。

肺機能検査、血圧及び脈拍数に関して副作用と判断されたものは、肺機能検査異常がブリモニジン-Purite 点眼剤 2 例 2 件及びチモロール点眼剤 3 例 3 件、血圧低下がブリモニジン-Purite 点眼剤 3 例 3 件及びチモロール点眼剤 1 例 1 件、徐脈がブリモニジン-Purite 点眼剤 3 例 5 件及びチモロール点眼剤 12 例 29 件、頻脈がブリモニジン-Purite 点眼剤のみ 1 例 1 件であった。

呼吸機能検査の主なパラメータである FEV_{1.0} 値については、投与開始日と投与後の各時点での比較において、ブリモニジン-Purite 点眼剤では大きな変化は認められなかったが、チモロール点眼剤では投与 1 週間後から統計学的に有意な低下が認められた。また、他の呼吸機能検査のパラメータである FEV_{1.0%}、 \dot{V}_{50} についても、投与前後の比又は差において、薬剤群間で統計学的に有意な差が認められ、ブリモニジン-Purite 点眼剤はチモロール点眼剤と比較して呼吸機能への影響が小さいことが示された。

収縮期及び拡張期血圧については、ブリモニジン-Purite 点眼剤では投与期間を通じて統計学的に有意な低下がみられた。薬剤群間の比較では、収縮期血圧について投与期間を通じて統計学的に有意な差が認められ、ブリモニジン-Purite 点眼剤はチモロール点眼剤と比較して収縮期血圧への影響が大きいことが示された。拡張期血圧については、統計学的に有意な差はほとんど認められなかった。

脈拍数については、チモロール点眼剤では投与 1~4 週間後のすべての観察時点で統計学的に有意な低下が認められたのに対し、ブリモニジン-Purite 点眼剤では有意に低下した時点はあったものの、チモロール点眼剤と比べて大きな変化は認められなかった。脈拍数の治験薬投与前後の差について薬剤群間で比較した結果、投与期間を通じて統計学的に有意な差が認められ、ブリモニジン-Purite 点眼剤はチモロール点眼剤と比較して脈拍数への影響が小さいことが示された。

12 誘導心電図検査及び眼科学的検査では、臨床上的問題となるような変動はみられなかった。眼圧については、ブリモニジン-Purite 点眼剤、チモロール点眼剤ともに、投与期間を通じて統計学的に有意な低下が認められた。薬剤群間の比較では、ブリモニジン-Purite 点眼剤はチモロール点眼剤と比較して眼圧変化値が大きく、投与 4 週間後を除き統計学的に有意な差が認められた。

2.5.5.4 本剤の QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用に関連する潜在的な可能性

本剤の海外の臨床試験において、催不整脈作用と関連する有害事象として上室性頻脈 1 例、失神 8 例、頻脈 9 例、不整脈 6 例が発現しており、そのうち本剤との因果関係がありと判定された事象は失神 2 例、頻脈 1 例であったが、国内臨床試験において、第 III 相臨床薬理試験 (3-03 試験) で一過性の頻脈が 1 例認められたのみで、他に催不整脈作用を示唆する有害事象は認められなかった。また、第 I 相試験 (1-01 試験) 及び第 III 相臨床薬理試験 (3-03 試験) では心電図測定を実施しており、いずれの試験においても本剤に起因する異常は認められなかった。以上のことから、

2.5 臨床に関する概括評価

本剤の催不整脈リスクは低いと考え、「非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価について」（平成 21 年 10 月 23 日付薬食審査発 1023 第 1 号）に基づく検討は実施しなかった。

本剤点眼時に催不整脈作用に関連する有害事象を発現する可能性について検討した結果、サル 1 年経口投与試験（4.2.3.2-11）において、QTc 間隔の延長が認められなかった 0.15 mg/kg 群における血漿中薬物濃度（ C_{max} ）と本剤の申請用法・用量に従ってヒトに投与した際の C_{max} （33.19 pg/mL）には 18.5 倍の乖離があり、本剤の臨床使用において不整脈を発現する可能性は低いと考えられた。

国内臨床試験においては、第 III 相臨床薬理試験（3-03 試験）で一過性の頻脈が 1 例みられたのみで、他に催不整脈作用と関連する有害事象は認められず、第 I 相試験（1-01 試験）及び第 III 相臨床薬理試験において本薬の C_{max} 周辺の時点で測定した心電図においても本剤に起因する QT/QTc 間隔延長を示唆する所見は認められなかった。

また、本剤の海外臨床試験及び海外製造販売後において、催不整脈作用と関連する有害事象として心室性頻脈、心室細動、不整脈、失神及び突然死が発現している。各事象の自然発生率は、心室性頻脈 0.332%、心室細動 0.039%、不整脈 0.788%、失神 1.138%及び突然死 0.003%に対し、各事象の発現頻度は、海外臨床試験では心室性頻脈 0%、心室細動 0%、不整脈 0.203%、失神 0.271%及び突然死 0%、海外製造販売後では全ての事象で 0.001%未満であり、本剤の投与による催不整脈作用と関連する有害事象の発現リスクがそれらの自然発生率よりも高くなる傾向は、認められなかった。

これらのことから、本剤点眼時に催不整脈作用に関連する有害事象を発現する可能性は低いと考える。

2.5.5.5 同種同効薬で報告されている有害事象

1) アイオピジン[®]UD 点眼液 1%（アプラクロニジン塩酸塩点眼液）の副作用 [添付文書：2010 年 4 月改訂（第 7 版）]

アイオピジン点眼液の添付文書上の副作用の記載は次の通りである。

国内において実施された臨床試験における安全性評価対象症例 239 例中に副作用の発現は認められなかった（承認時）。市販後調査における、副作用評価対象症例 3016 例中、副作用が報告されたのは 8 例（0.27%）であった。主な副作用は、角膜炎・角膜びらん等の角膜障害 4 件（0.13%）、頭痛 1 件（0.03%）であった。（再審査終了時）

2) デタントール[®]0.01%点眼液（ブナゾシン塩酸塩点眼液）の副作用 [添付文書：2011 年 6 月改訂（第 10 版）]

デタントール点眼液の添付文書上の副作用の記載は次の通りである。

承認時に総症例 515 例中、副作用が認められたのは 17 例（3.30%）であった。主な副作用は結膜充血 11 件（2.14%）、眼の異物感 4 件（0.78%）、眼刺激感 4 件（0.78%）等であった。また、使用成績調査・特定使用成績調査（再審査申請時）までに総症例 6736 例中、副作用が認められたのは 291 例（4.32%）であった。主な副作用は結膜充血 121 件（1.80%）、角膜びらん、びまん性表層角膜炎等の角膜上皮障害 52 件（0.77%）、眼瞼炎 19 件（0.28%）、眼刺激感 18 件（0.27%）、霧視 18 件（0.27%）等であった。

3) チモプトール[®]点眼液 0.25%・0.5% (チモロールマレイン酸塩点眼液) の副作用 [添付文書：2010年10月改訂 (第10版)]

チモプトール点眼液の添付文書上の副作用の記載は次の通りである。

臨床試験（治験）において総症例 818 例中、副作用が報告されたのは 148 例（18.09%）であった。主な副作用は、眼科的には眼刺激症状 81 件（9.90%）、角膜炎・角膜びらん等の角膜障害 36 件（4.40%）、霧視・視力低下等の視力障害 22 件（2.69%）であり、全身的には徐脈等の不整脈 8 件（0.98%）、頭痛 6 件（0.73%）であった。また、使用成績調査（再審査終了時）では、総症例 5617 例中、副作用が報告されたのは 266 例（4.74%）であった。主な副作用は、眼科的には角膜炎・角膜びらん等の角膜障害 80 件（1.42%）、眼刺激症状 53 件（0.94%）、霧視・視力低下等の視力障害 21 件（0.37%）であり、全身的には徐脈等の不整脈 23 件（0.41%）、頭痛 13 件（0.23%）であった。

4) ピバレフリン[®]0.04%・0.1%点眼液 (ジピペフリン塩酸塩点眼液) の副作用 [添付文書：2008年6月改訂 (第4版)]

ピバレフリン点眼液の添付文書上の副作用の記載は次の通りである。

承認時までの調査及び使用成績調査の総症例 3735 例中、副作用が認められたのは 384 例（10.28%）であった。主な副作用は結膜充血 174 件（4.66%）、眼刺激感 85 件（2.28%）、眼痛 80 件（2.14%）、頭痛・頭重 58 件（1.55%）、霧視 51 件（1.37%）等であった（再審査終了時）。

5) エイズプト[®]懸濁性点眼液 1% (プリンゾラミド懸濁性点眼液) の副作用 [添付文書：2009年11月改訂 (第6版)]

エイズプト点眼液の添付文書上の副作用の記載は次の通りである。

国内の第Ⅱ相用量反応試験において、副作用は 8.7%（6/69）に認められた。副作用は角膜炎（1.4%）、眼充血（1.4%）、眼痛（1.4%）、嘔気（1.4%）、疲労（1.4%）、赤血球の減少（1.4%）であった。また、海外の臨床試験において、副作用は 20.4%（354/1733）に認められ、主な副作用は、眼局所における霧視（5.1%）、不快感（2.8%）、異物感（1.7%）、充血（1.3%）、眼痛（1.0%）であり、眼局所以外では、味覚倒錯（7.9%）、頭痛（1.2%）であった。

6) トルソプト[®]点眼液 0.5%・1% (ドルゾラミド塩酸塩点眼液) の副作用 [添付文書：2010年10月改訂 (第13版)]

トルソプト点眼液の添付文書上の副作用の記載は次の通りである。

国内で実施された臨床試験（治験）で副作用が報告されたのは 602 例中 145 例（24.1%）211 件であった。主な副作用は、点眼時しみる等の眼刺激症状 147 件（24.4%）、結膜充血 21 件（3.5%）、点眼直後にみられる眼のかすみ 11 件（1.8%）等、眼局所におけるものであった。また、全身性の副作用として頭痛 2 件（0.3%）、悪心 2 件（0.3%）がみられた。市販後臨床試験（再審査終了時）で副作用が報告されたのは 173 例中 33 例（19.1%）53 件であった。主な副作用は、点眼時しみる等の眼刺激症状が 33 件（19.1%）、結膜充血 3 件（1.7%）、点眼直後にみられる眼のかすみ 3 件（1.7%）等、眼局所におけるものであった。また、使用成績調査（再審査終了時）で副作用が報告されたのは 3060 例中 186 例（6.1%）225 件であった。主な副作用は、点眼時しみる等の眼刺激症状 98 件（3.2%）、点眼直後にみられる眼のかすみ 28 件（0.9%）、角膜炎・角膜びらん等の角膜障害 24 件（0.8%）、眼瞼炎 15 件（0.5%）、結膜充血 14 件（0.5%）等、眼局所におけるものであった。

2.5.5.6 非臨床試験で観察された毒性所見の臨床試験における発現

ウサギ 1 ヶ月間反復点眼投与毒性試験 (CTD 2.6.6.3.1) では、ブリモニジン点眼剤の点眼により 0.2%及び 0.8%群で一過性の鎮静が認められた。0.2%群の鎮静発現頻度は 0.8%群に比べ低いものであった。体重測定、前眼部肉眼観察、細隙灯検査、眼底検査、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検、器官重量測定及び病理組織学的検査において、被験物質に起因した明らかな眼局所及び全身毒性を示唆する兆候は認められなかった。

ウサギ 6 ヶ月間反復点眼投与毒性試験 (CTD 2.6.6.3.2) では、ブリモニジン点眼剤の点眼により薬理学的作用に基づくと考えられる鎮静、眼圧下降及び血漿中グルコースの上昇が認められた。病理組織学的検査では、眼球、肝臓、腎臓を含め被験物質に起因した変化は認められなかった。

ウサギ 6 ヶ月間反復点眼投与毒性試験 (CTD 2.6.6.3.3) では、ブリモニジン-Purite 点眼剤の点眼により薬理学的作用に基づくと考えられる鎮静及び一過性の血漿中グルコースの上昇が認められた。体重、前眼部肉眼観察、細隙灯検査、眼底検査、血液学的検査、剖検、器官重量測定及び病理組織学的検査では異常は認められなかった。

サル 1 年間反復点眼投与試験 (CTD 2.6.6.3.4) では、ブリモニジン点眼剤の点眼により薬理学的作用に基づくと考えられる縮瞳及び全身では鎮静が数回認められた。また、その他の検査では異常は認められず、被験物質投与に起因した眼局所及び全身への毒性は認められなかった。

1) 鎮静

副作用として、鎮静は全試験を通してブリモニジン-Purite 点眼剤においてみられなかった。一方、鎮静と関連があると考えられる傾眠が、3-03 試験で 50 例中 1 例 (2.0%) 1 件、3-01 試験の PG 併用群で 59 例中 1 例 (1.7%) 1 件及び 3-04 試験で 134 例中 1 例 (0.7%) 1 件ブリモニジン-Purite 点眼剤でみられた。

2) 眼圧下降 [MedDRA (Ver. 10.0) PT : 眼圧低下]

ブリモニジン-Purite 点眼剤は眼圧下降剤として開発している薬剤であり、眼圧下降は薬効を示すものであるが、3-03 試験では副作用として軽度な眼圧低下が 50 例中 1 例 (2.0%) 1 件にみられた。その他、1-01 試験、2-01 試験、3-02 試験、3-01 試験及び 3-04 試験ではいずれのブリモニジン-Purite 点眼剤においても副作用としての眼圧下降はみられなかった。

3) 高血糖

臨床検査を実施した 1-01 試験及び 2-01 試験では、いずれのブリモニジン-Purite 点眼剤においても血中ブドウ糖増加はみられなかったが、3-01 試験ではブリモニジン-Purite 点眼剤との因果関係が否定できない血中ブドウ糖増加が PG 併用群で 59 例中 1 例 (1.7%) 1 件みられた。

4) 縮瞳

副作用として、縮瞳は全試験を通してブリモニジン-Purite 点眼剤においてみられなかった。

2.5.5.7 安全性の結論

健康成人男子を対象とした第 I 相試験（1-01 試験）、原発開放隅角緑内障（広義）及び高眼圧症を対象とした第 II 相試験（2-01 試験）、第 III 相試験（3-02 試験、3-04 試験、3-01 試験）、心血管系及び呼吸器系疾患を有さない高齢者を対象とした臨床薬理試験（3-03 試験）からブリモニジン-Purite 点眼剤の安全性を評価した。

- 1) 健康成人男子を対象とした 1-01 試験において、副作用は Step 1 のプラセボで 6 例中 1 例（16.7%）1 件、Step 2 の 0.15%ブリモニジン-Purite 点眼剤で 6 例中 1 例（16.7%）1 件、0.2%ブリモニジン-Purite 点眼剤で 6 例中 2 例（33.3%）3 件、Step 3 の 0.15%及び 0.2%ブリモニジン-Purite 点眼剤でそれぞれ 6 例中 1 例（16.7%）1 件であった。いずれの濃度においても重篤な副作用は認められず、忍容性に問題はなかった。
- 2) 原発開放隅角緑内障（広義）及び高眼圧症を対象とした 2-01 試験において、副作用は 0.1%ブリモニジン-Purite 点眼剤で 44 例中 6 例（13.6%）7 件、0.15%ブリモニジン-Purite 点眼剤で 45 例中 6 例（13.3%）9 件、プラセボで 44 例中 2 例（4.5%）2 件であった。
- 3) 原発開放隅角緑内障（広義）及び高眼圧症を対象とした 3-02 試験において、副作用は 0.1%ブリモニジン-Purite 点眼剤で 109 例中 20 例（18.4%）28 件、チモロール点眼剤で 98 例中 24 例（24.5%）36 件であった。
- 4) 原発開放隅角緑内障（広義）及び高眼圧症を対象とした 3-04 試験において、副作用は 0.1%ブリモニジン-Purite 点眼剤で 134 例中 26 例（19.4%）36 件、プラセボで 134 例中 13 例（9.7%）16 件であった。
- 5) 原発開放隅角緑内障（広義）及び高眼圧症を対象とした 3-01 試験において、副作用は 0.1%ブリモニジン-Purite 点眼剤で 157 例中 69 例（44.0%）134 件にであった。これらのうち、ブリモニジン-Purite 点眼剤の単剤群では 98 例中 38 例（38.8%）80 件、プロスタグランジン関連薬との併用群では 59 例中 31 例（52.5%）54 件であった。
- 6) 心血管系及び呼吸器系疾患を有さない高齢者を対象とした 3-03 試験において、副作用は 0.1%ブリモニジン-Purite 点眼剤で 50 例中 25 例（50.0%）36 件、チモロール点眼剤で 50 例中 25 例（50.0%）55 件であった。また、チモロール点眼剤と比較して、ブリモニジン-Purite 点眼剤は呼吸機能及び脈拍数への影響が小さいことが確認できた。
- 7) 第 II 相試験以降、原発開放隅角緑内障（広義）及び高眼圧症患者で比較的多く発現した副作用は、アレルギー性結膜炎、眼瞼炎、点状角膜炎及び結膜充血であったが、全身性の副作用はほとんどなかった。また、プロスタグランジン関連薬と併用した際に、特異的に高頻度で発現する副作用はなかった。
- 8) ブリモニジン-Purite 点眼剤では、投与後に血圧が下降する傾向が認められた。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 ベネフィット

0.1%プリモニジン-Purite 点眼剤（以下、本剤）のベネフィットについて、以下に示す。

- 1) 原発開放隅角緑内障（広義）及び高眼圧症を対象としたプロスタグランジン関連薬併用時におけるプラセボとの比較試験において、本剤のプラセボに対する優越性が示された。すなわち、本剤は第一選択薬として最も汎用されているプロスタグランジン関連薬との併用効果を有することが示された。また、0.5%チモロール点眼剤との比較試験において、トラフ時（0時間）の眼圧下降効果がチモロール点眼剤よりも弱く、本剤のチモロール点眼剤に対する非劣性は示されなかったが、点眼2、7時間後はチモロール点眼剤と同程度の眼圧下降効果を示した。これらの結果より、本剤は新規の作用機序を有する点眼剤として、他の緑内障治療剤で効果不十分又は使用できない緑内障及び高眼圧症患者に対する治療のための新たな選択肢を提供することができる。
- 2) 高齢者を対象とした呼吸器系及び心血管系への影響を指標としたチモロール点眼剤との比較試験において、本剤では血圧への影響がみられたものの、臨床上問題となるような有害事象は認められなかった。一方、脈拍数及び呼吸機能に及ぼす影響はチモロール点眼剤に比べて小さいことが確認できた。この結果より、本剤は致死的な全身リスクの低い点眼剤として、治療の新たな選択肢を提供することができる。
- 3) 正常眼圧緑内障を含む原発開放隅角緑内障及び高眼圧症において、本剤は単剤及びプロスタグランジン関連薬併用時での長期使用においても安定した眼圧下降効果を示し、1日を通して眼圧を良好にコントロールすることができる。更に、プロスタグランジン関連薬併用時において追加効果を有する。

2.5.6.2 リスク

本剤の使用に際して想定されるリスクについて、以下に示す。

- 1) 本剤の長期投与により、原発開放隅角緑内障（広義）及び高眼圧症患者においてアレルギー性結膜炎が約20%、眼瞼炎が約10%発現した。これらの事象は投与中止に至る主要な原因であったが、投与中止により、すべて回復した。当該事象の発現時には、程度に応じて本剤の点眼を中止する必要があると考える。なお、本剤の単剤治療及びプロスタグランジン関連薬との併用治療で、当該事象の発現に差はみられなかった。
- 2) 本剤の投与により、血圧を低下させる傾向がみられた。原発開放隅角緑内障（広義）及び高眼圧症患者において有害事象として報告される程度ではなかったが、低血圧の患者には慎重に投与する必要があると考える。

2.5.6.3 考察及び結論

本剤は原発開放隅角緑内障（広義）及び高眼圧症の患者に対して第一選択薬として汎用されている、プロスタグランジン関連薬との併用効果を有していることが第 III 相試験で示された。また、本剤は単剤治療で、0.5%チモロール点眼剤と比較して朝の点眼前の眼圧下降効果は弱かったが、点眼 2、7 時間後は同程度の眼圧下降効果を示した。更に、52 週間の本剤による単剤治療、プロスタグランジン関連薬との併用治療ともに、良好な眼圧下降効果が長期間にわたって持続した。したがって、本剤は長期投与可能な交感神経 α_2 受容体刺激薬として原発開放隅角緑内障（広義）及び高眼圧症患者に対する治療のための新たな選択肢を提供することができると思われる。

緑内障診療ガイドライン¹⁾では単剤での治療が推奨されているが、現状では目標眼圧に達していない等の理由により、患者の約 30~75%が 2 剤以上、約 5~30%が 3 剤以上併用されており²⁶⁾²⁷⁾²⁸⁾²⁹⁾³⁰⁾、単剤治療では不十分な患者も多くみられている。本剤をプロスタグランジン関連薬と併用した際の眼圧変化値（0 時間値と 2 時間値の平均値）は $-2.9\sim-2.6$ mmHg、眼圧変化率は $-14.9\sim-13.6\%$ であり、良好な追加効果が得られた。また、 β 遮断薬をプロスタグランジン関連薬と併用した際の眼圧変化値は $-3.7\sim-0.8$ mmHg、眼圧変化率は $-19.3\sim-4.8\%$ との報告³⁵⁾³⁶⁾³⁷⁾³⁸⁾があり、本剤のプロスタグランジン関連薬に対する追加効果は β 遮断薬と比較しても遜色ないものと考えられる。大規模なランダム化比較試験⁹⁾において、眼圧が 1 mmHg 低下すると緑内障性視野障害の進行リスクが約 10%減少することが明らかとなっており、可能な限り眼圧を下降させることが重要である。また、本剤はチモロール点眼剤よりも緑内障性視野障害の進行を遅らせることが最近報告され³⁹⁾、本剤の神経保護作用による可能性が示唆されている。

本剤は新規の作用機序を有していること、プロスタグランジン関連薬との併用効果も示されていることから、単剤治療あるいは多剤併用治療で効果が不十分な患者に対して、目標眼圧を達成させるために眼圧下降の追加効果を得る新たな選択肢を提供することができると思われる。

また、単剤治療でチモロール点眼剤に近い眼圧下降効果を有していること、チモロール点眼剤よりも脈拍数及び呼吸機能に及ぼす影響が小さいことから、本剤はプロスタグランジン関連薬を使用できない患者（結膜充血、眼瞼・虹彩色素沈着等の副作用を嫌う患者）や β 遮断薬が使用できない患者（禁忌である気管支喘息、気管支痙攣、重篤な慢性閉塞性肺疾患、コントロール不十分な心不全、洞性徐脈、房室ブロック（II 度、III 度）、心原性ショックを合併している患者）に対して、単剤治療の一つの選択肢になりえると思われる。

安全性に関しては、本剤の長期投与によりアレルギー性結膜炎及び眼瞼炎が比較的高頻度に発現したが、投与中止によりすべて回復した。また、本剤の単剤治療及びプロスタグランジン関連薬との併用治療で有害事象の発現に差はみられなかった。

以上より、新規の作用機序を有し、単剤治療あるいは他の緑内障治療薬との併用治療により良好な眼圧下降効果を示し、全身性の副作用が少ない本剤の臨床的存在意義は、極めて高いと思われる。

2.5.7 参考文献

- 1)日本緑内障学会緑内障診療ガイドライン作成委員会. 緑内障診療ガイドライン 第2版. 日眼会誌. 2006;110(10):777-814.
- 2)Iwase A, Suzuki Y, Araie M, Yamamoto T, Abe H, Shirato S, et al. The Tajimi Study Group, Japan Glaucoma Society. The prevalence of primary open-angle glaucoma in Japanese: the Tajimi study. *Ophthalmology* 2004;111(9):1641-1648.
- 3)Yamamoto T, Iwase A, Araie M, Suzuki Y, Abe H, Shirato S, et al. Tajimi Study Group, Japan Glaucoma Society. The Tajimi study report 2: prevalence of primary angle closure and secondary glaucoma in a Japanese population. *Ophthalmology* 2005;112(10):1661-1669.
- 4)Collaborative Normal-tension Glaucoma Study Group. Comparison of glaucomatous progression between untreated patients with normal-tension glaucoma and patients with therapeutically reduced intraocular pressures. *Am J Ophthalmol.* 1998;126(4):487-497.
- 5)Collaborative Normal-tension Glaucoma Study Group. The effectiveness of intraocular pressure reduction in the treatment of normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol.*1998;126(4):498-505.
- 6)The AGIS investigators. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 7. The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. *Am J Ophthalmol.* 2000;130(4):429-440.
- 7)Kass MA, Heuer DK, Higginbotham EJ, Johnson CA, Keltner JL, Miller JP, et al, for the Ocular Hypertension Treatment Study Group. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 2002;120(6):701-713, discussion 829-830.
- 8)Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, Hyman L, Bengtsson B, Hussein M, for the Early Manifest Glaucoma Trial Group. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the early manifest glaucoma trial. *Arch Ophthalmol.* 2002;120(10):1268-1279.
- 9)Leske MC, Heijl A, Hussein M, Bengtsson B, Hyman L, Komaroff E, for the Early Manifest Glaucoma Trial Group. Factors for glaucoma progression and the effect of treatment: the early manifest glaucoma trial. *Arch Ophthalmol.* 2003;121:48-56.
- 10)佐伯忠賜朗, 相原一. プロスタグランジン関連薬の特徴-増える選択肢. あたらしい眼科. 2008;25(6):755-763.
- 11)相原一, 新家眞. プロスタグランジン系薬剤. In: 北澤克明. 緑内障. 東京:医学書院;2004:345-358.
- 12)池田陽子, 森和彦, 石橋健, 足立和加子, 小林ルミ, 成瀬繁太, 他. ラタノプロストの Non-responder の検討. あたらしい眼科. 2002;19(6):779-781.
- 13)木村英也, 野崎実穂, 小椋祐一郎, 木村章, 有村和枝, 谷原秀信. 未治療緑内障眼におけるラタノプロスト単剤投与による眼圧下降効果. 臨眼. 2003;57(5):700-704.
- 14)井上賢治, 泉雅子, 岩倉雅登, 井上治郎, 富田剛司. ラタノプロストの無効率とその関連因子. 臨眼. 2005;59(4):553-557.
- 15)美馬彩, 秦裕子, 村尾史子, 塩田洋. 眼圧測定時刻に留意した, 正常眼圧緑内障に対するラタノプロストの眼圧下降効果の検討. 臨眼. 2006;60(9):1613-1616.
- 16)湯川英一, 新田進人, 竹谷太, 森下仁子, 松浦豊明, 名和良晃, 他. 開放隅角緑内障における β -遮断薬からラタノプロストへの切り替えによる眼圧下降効果. 眼紀. 2006;57(3):195-198.
- 17)富所敦男, 新家眞. 交感神経遮断薬. In: 北澤克明. 緑内障. 東京:医学書院;2004:330-344.
- 18)東出朋巳. β 遮断薬-副作用の薬理. あたらしい眼科. 2008;25(6):775-782.

2.5 臨床に関する概括評価

- 19)徳岡覚. 交感神経遮断薬. In: 根木昭. 眼科プラクティス 11.緑内障診療の進めかた. 東京: 文光堂;2006:257-261.
- 20)高橋奈美子, 籀福みどり, 西村朋子, 細部泰雄, 田澤豊. 抗緑内障点眼薬の単剤あるいは2剤併用の長期投与による角膜障害の出現頻度. 臨眼. 1999;53(6):1199-1203.
- 21)チモプトール点眼液(チモロールマレイン酸塩点眼液) 添付文書:2010年10月改訂(第10版)
- 22)大鳥安正. 緑内障点眼薬の副作用. 日眼会誌. 2006;110(8):571-573.
- 23)中島正之. 炭酸脱水酵素阻害薬. In: 根木昭. 眼科プラクティス 11.緑内障診療の進めかた. 東京: 文光堂;2006:262-264.
- 24)上田潤. 炭酸脱水酵素阻害薬-2剤の位置づけ. あたらしい眼科. 2008;25(6):765-770.
- 25)相原一, 新家眞. 炭酸脱水酵素阻害薬. In: 北澤克明. 緑内障. 東京:医学書院;2004:359-369.
- 26)佐藤章子, 柳橋さつき, 武田夏子. 当科における緑内障外来患者の実態. 眼科臨床医報. 2006;100(1):4-8.
- 27)吉川啓司. 点眼液の処方状況. In: 吉川啓司, 松元俊. 緑内障3分診療を科学する! 症例に学ぶマネジメントの実際. 東京:中山書店;2006:215.
- 28)清水美穂, 今野伸介, 片井麻貴, 前田祥恵, 中村聡, 藤原慎太郎, 他. 札幌医科大学およびその関連病院における緑内障治療薬の実態調査. あたらしい眼科. 2006;23(4):529-532.
- 29)井澤優子, 内藤知子, 高橋真紀子, 金田直子, 大月洋. 第61回日本臨床眼科学会. 2007.
- 30)井上直紀, 木村泰朗, 川端紀穂, 藤巻拓郎, 藤木慶子, 村上晶. 第17回日本緑内障学会. 2006.
- 31)コンプト配合点眼液(ドルゾラミド塩酸塩/チモロールマレイン酸塩点眼液) 添付文書:2011年7月改訂(第5版)
- 32)ザラカム配合点眼液(ラタノプロスト/チモロールマレイン酸塩点眼液) 添付文書:2011年10月改訂(第2版)
- 33)デュオトラバ配合点眼液(トラボプロスト/チモロールマレイン酸塩点眼液) 添付文書:2011年7月改訂(第2版)
- 34)Lee PY, Serle JB, Podos SM, Severin C. Time course of the effect of UK 14304-18 (brimonidine tartrate) on rabbit uveoscleral outflow. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1992;33 Suppl:1118.
- 35)Haneda M, Shirato S, Maruyama K, Ohno Y. Comparison of the additive effects of nipradilol and carteolol to latanoprost in open-angle glaucoma. Jpn J Ophthalmol. 2006;50:33-37.
- 36)井上賢治, 若倉雅登, 井上治郎, 富田剛司.β遮断点眼薬および炭酸脱水酵素阻害点眼薬のラタノプロストへの追加効果. あたらしい眼科. 2007;24(3):387-390.
- 37)Maruyama K, Shirato S. Additive effect of dorzolamide or carteolol to latanoprost in primary open-angle glaucoma. A prospective randomized crossover trial. J Glaucoma. 2006;15(4):341-345.
- 38)本田恭子, 杉山哲也, 植木麻里, 廣辻徳彦, 中島正之, 池田恒彦. ラタノプロストと2種のβ遮断薬併用による眼圧下降効果の比較検討. 眼紀. 2003;54(10):801-805.
- 39)Krupin T, Liebmann JM, Greenfield DS, Ritch R, Gardiner S. A Randomized Trial of Brimonidine Versus Timolol in Preserving Visual Function: Results From the Low-pressure Glaucoma Treatment Study. Am J Ophthalmol. 2011;151(4):671-81.